

10

Министерство здравоохранения
Республики Узбекистан
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ



**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

Для студентов лечебного, медико-педагогического и военно-медицинского
факультетов

ТАШКЕНТ 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по
учебной работе

Ташкентской Медицинской Академии
Профессор Боймурадов Ш.А.



2021 год

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА
СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА**

Учебно-методическое пособие для студентов 5 курсов медицинских
ВУЗов.

Ташкент 2021

Составители:

Л.Ж. Мусаева – К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА

А.В. Якубов - Д.м.н., профессор, заведующий кафедры клинической фармакологии ТМА

П.С. Зуфаров - Д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ТМА

Д.С. Акбарова - К.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ТМА

Д.З. Абдусаматова - К.м.н., ст. преподаватель кафедры клинической фармакологии ТМА

Рецензенты:

Х.Т. Мирахмедова – Д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики Внутренних болезней -1 ТМА

Л.Т. Даминова – Д.м.н., профессор кафедры предметов терапевтического направления №1 ТашГосСИ

- рассмотрено на заседании ЦМК ТМА, протокол № 3, от

24 ноября 2020 г.

- утверждено на Ученом Совете ТМА, протокол № 7, от

25 декабря 2020 г.

Ученый секретарь совета ТМА

Исмаилова Г.А.



TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI

№ _____

Гемостаз — это процесс, направленный на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.

Процесс гемостаза можно разделить на четыре последовательных этапа, которые частично дополняют друг друга:

- 1) локальная вазоконстрикция, которая ограничивает первоначальную кровопотерю и способствует накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывающей системы крови в месте повреждения сосудистой стенки;
- 2) адгезия и агрегация тромбоцитов, которые завершаются образованием тромбоцитарного тромба;
- 3) активация свертывающей системы крови, приводящая в конечном счете к образованию фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб;
- 4) восстановление кровотока в результате удаления из просвета сосуда тромбоцитарных масс с помощью фибринолитических механизмов;

В настоящее время считается общепринятым, что тромбообразование представляет собой конечный результат сложного взаимодействия между компонентами сосудистой стенки, тромбоцитами и плазменными белками свертывающей и противосвертывающей системы крови.

Процесс тромбогенеза

При повреждении эндотелиальных клеток образование защитных факторов нарушается, выделяется тканевой тромбопластин, который индуцирует внешний путь свертывания крови. Кроме того, в месте повреждения эндотелиальных клеток тромбоциты соприкасаются с компонентами субэндотелиального матрикса, связываются между собой, обеспечивая адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Затем, при участии фактора Вильбранда (в комплексе с VIII фактором) происходит изменение формы и свойств тромбоцитов, приводящие к их первичной агрегации.

Наряду с этим “развивается реакция высвобождения”, т.е. из тромбоцитов секретируется АДФ, индуцирующий вторичную агрегацию. Кроме того, в тромбоцитах из арахидоновой кислоты при участии ЦОГ и тромбоксансинтетазы синтезируется тромбоксан А₂, также стимулирующий вторичную агрегацию. Каждый из перечисленных агентов (коллаген, АДФ, тромбоксан А₂, тромбин и др.) имеют на поверхности тромбоцитов специфические рецепторы, воздействие на которые в конечном итоге приводит к активации гликопротеидных комплексов Пв/IIIa, которые служат рецепторами для фибриногена. Фосфолипиды активированных тромбоцитов способствуют адсорбции на своей поверхности плазменных факторов свертывания крови, ускоряют образование тромбина. Одновременно с вышеуказанным процессом идет каскад реакций свертывающей системы крови.

Оба процесса дополняют друг друга и в результате из тромбоцитарного тромба образуется фибриновый тромб. В процессе свертывания крови тромбин оказывает влияние на тромбомодулин, связываясь с ним и индуцирует фибринолиз. В этом процессе также участвует антитромбин III, эндогенный гепарин и плазмин, образующийся из плазминогена под влиянием активатора тканевого и урокиназного плазминогена. Вышеперечисленное сопровождается лизисом тромба.

Таблица 1. Классификация лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза

Уровень воздействия	Препараты, угнетающие процесс свертывания (антитромбоцитарные)	Препараты, усиливающие и свертывания (гемостатики)
коагуляционное звено	антикоагулянты прямого действия антикоагулянты непрямого действия	прокоагулянты прямого действия прокоагулянты непрямого действия
система фибриноза	фибринолитики	ингибиторы фибринолиза
тромбоцитарное звено	антиагреганты	проагреганты

Антикоагулянты прямого действия

Классификация:

1. Антикоагулянты, зависящие от уровня антитромбина III:

а) Нефракционированный гепарин (НФГ)

б) Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ):

эноксапарин натрий (клексан); надропарин кальций (фраксипарин);

дальтепарин натрий (фрагмин)

в) Гепариноиды: сулодексид (вессел)

г) Селективные ингибиторы активированного фактора X: фондапаринукс (арикстра); ривароксабан (ксарелто); апиксабан (эликвис)

2. Антикоагулянты, независимые от уровня антитромбина III:

а) природный гирудин; рекомбинантные формы природного гирудина лепирудин (рефлюдан); полусинтетический аналог гирудина с меньшей молекулярной массой - бивалирудин

б) Селективный ингибитор тромбина (IIa): дабигатран этексилат (прадакса)

Антикоагулянты, зависящие от уровня антитромбина III:

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Гепарин не имеет определенной структуры, а представляет собой неоднородную группу сульфатированных мукополисахаридов различной длины и молекулярной массы. Средняя молекулярная масса гепарина колеблется в пределах 10000-16000 Дальтон.

Лишь приблизительно 1/3 молекул гепарина связывается с антитромбином III; именно она обуславливает в основном антикоагулянтную активность гепарина (возрастает до 700 раз). Активированный антитромбин III подавляет сериновые протеазы — факторы свёртывания IIa, VIa, Xa, XIIa, XIIIa. Остальные 2/3 молекулы в терапевтических концентрациях оказывают незначительную антикоагулянтную активность.

Гепарин блокирует практически все факторы свёртывания крови, обладает выраженной антитромбиновой активностью, нарушает переход протромбина в тромбин и угнетает активность тромбина, тормозит агрегацию тромбоцитов, угнетает активность гиалуронидазы и умеренно повышает фибринолитические свойства крови.

Гепарин в больших дозах инактивирует образовавшийся в избытке тромбин и предотвращает образование фибрина из фибриногена, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов. Он также повышает активность липопротеиновой липазы, участвующей в выведении хиломикрон из плазмы крови.

Действие гепарина зависит от его концентрации в плазме крови: если она ниже 0,1 ЕД/мл, препарат замедляет активацию X фактора свёртывания, не изменяя времени свёртывания. В концентрации 0,2— 0,5 ЕД/мл гепарин вызывает гипокоагуляцию, увеличивает время свёртывания крови (протромбиновое время), препятствуя образованию тромба. В концентрации более 0,7 - 0,8 ЕД/мл гепарин увеличивает протромбиновое время, а в концентрации 1 ЕД/мл (при дозах более 100 000 ЕД/сут) обладает антитромбиновым действием и блокирует агрегацию тромбоцитов.

Гепарин оказывает антиатеросклеротическое (снижает концентрации холестерина и β -липопротеинов сыворотки крови), анальгезирующее, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное, гипогликемическое (потенцирование действия инсулина и других сахароснижающих препаратов), диуретическое и калийсберегающее действия; снижает активность гиалуронидазы; физиологический антагонист гистамина, серотонина, АКТГ и альдостерона; тормозит реакцию Ag-AT, уменьшает активность системы комплемента, усиливает окислительное фосфорилирование в сосудистой стенке и костном мозге. Гепарин снижает общее сопротивление периферических сосудов (ОПСС) за счёт расширения резистивных сосудов, устраняет спазм коронарных артерий. При использовании больших доз вызывает лейко- и тромбоцитопению, повышает

содержание ретикулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Препарат усиливает функции щитовидной железы, уменьшает связывание тироксина с белками. Уровень тиреотропного гормона при этом снижается.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают из «обычного» гепарина методом деполимеризации, в них преобладают фракции с молекулярной массой менее 5400 Да и почти полностью отсутствуют крупномолекулярные фракции, преобладающие в обычном гепарине. Большинство низкомолекулярных гепаринов обладают выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой — в отношении Па (тромбин), что дает более выраженное подавление образования тромбина: инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить синтез примерно 50 молекул фактора Па. НМГ угнетают высвобождение фактора Виллебранда, что предотвращает его острофазное увеличение. НМГ сильнее влияют на высвобождение ингибитора активатора плазминогена, что расширяет комплексное антитромботическое действие. Антиагрегантная активность низкомолекулярных гепаринов выше, чем влияние на активированное частичное тромбопластиновое время, что отличает их от «обычного гепарина». В связи с более слабым влиянием на тромбин, адгезию тромбоцитов и систему фибринолиза низкомолекулярные гепарины вызывают меньше побочных эффектов. НМГ меньше связываются с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором IV, поэтому вероятность развития аутоиммунной тромбоцитопении становится ниже. НМГ слабее влияют на проницаемость сосудов, с чем связано меньшее число кровотечений при их использовании. При применении НМГ реже отмечается развитие остеопороза за счет меньшего связывания препаратов с остеобластами, что имеет особое значение при применении у лиц старших возрастных групп.

НМГ наряду с НФГ применяются у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, венозными тромбозами в анамнезе, антифосфолипидным синдромом, поскольку они не проходят через

гематоплацентарный барьер. Следует помнить, что если в большинстве случаев лечение НМГ не требует жесткого контроля фармакотерапии, то ввиду изменения фармакокинетики препаратов при беременности в этой группе пациентов необходим пристальный контроль коагулограмм. Препараты также могут быть использованы в комплексной терапии задержки развития плода (нормализация кровотока через плаценту), для уменьшения риска преждевременных родов при антифосфолипидном синдроме и герпетической инфекции.

Отличия НМГ от НФГ:

1. Почти не влияет на инактивацию тромбина, но инактивирует фактор Ха, что более эффективно, т.к. связывание 1 Ед фактора Ха предотвращает образование 50 Ед тромбина. Соотношение инактивации фактора Ха: Па составляет 2:1-4:1.
2. Длительное действие. Возможность 1-2 кратного введения в сутки.
3. Высокая (90%) биодоступность после глубокого п/к введения (у НФГ биодоступность 15-20%).
4. Монопиковая (плавная) элиминация. НФГ имеет две фазы элиминации – быструю и медленную. Основной путь выведения – почки. При ХПН $T_{1/2}$ значительно увеличивается.
5. Низкая связь с белками плазмы, следовательно, сохранение антикоагулянтной активности даже при введение небольших доз.
6. Низкая частота развития тромбоцитопении и геморрагических осложнений, остеопороза.
7. Отсутствие необходимости в тщательном лабораторном контроле безопасности лечения.

Антитромбин III – гликопротеин с молекулярной массой 58000 Да, получаемый из человеческой плазмы. Антитромбин III в виде лиофилизированного сухого активного вещества идентичен кофактору гепарина; в отличие от последнего, он не содержит консервантов и пирогенных веществ. Механизм его действия и фармакологические эффекты

обусловлены его взаимодействием с тромбином с образованием комплексов, что препятствует превращению фибриногена в фибрин. Показания к применению: наследственный дефицит антитромбина III (для профилактики и лечения тромбических осложнений) и ДВС синдром.

Фармакокинетика

Гепарин практически не абсорбируется из ЖКТ, хорошо всасывается при внутримышечном и подкожном введении. Не проникает через плаценту и в молоко матери. Объём распределения 40-100 мл/кг. В значительной степени связывается с ЛП, меньше — с фибриногеном глобулинами, незначительно — с альбуминами плазмы. Препарат метаболизируется в печени, почках и соединительной ткани до урогепарина с низкой антикоагулянтной активностью. В неизменённом виде элиминируется почками лишь при внутривенном введении в больших дозах. Общий клиренс (0,5—2,0 мл/мин) и период полувыведения (30—150 мин) зависят от дозы. $T_{1/2}$ у мужчин меньше, чем у женщин; он укорачивается у курильщиков, резко уменьшается при тромбоэмболии лёгочной артерии и незначительно — при венозных тромбозах, остром некрозе печени, может увеличиваться при выраженных нарушениях функций почек, печени. Смах низкомолекулярных гепаринов достигается через 3 ч после их подкожного введения. $T_{1/2}$ колеблется от 2 до 4 ч. Активность в отношении Ха фактора отмечается в течение 18 ч, в отношении IIa — незначительна и достигает максимума через 3 ч после введения.

Показания к применению гепарина и НМГ:

Гепарин натрия применяют для профилактики и лечения венозных тромбозов и эмболий, тромбоэмболий лёгочной артерии. Он показан для профилактики и лечения артериальных тромбоэмболий у больных с пороками сердца, мерцанием предсердий. Препарат рекомендуется применять в начальных стадиях ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), для профилактики тромбозов и эмболий у больных с протезами клапанов сердца, стенокардией, инфарктом

миокарда. Гепарин — средство выбора для профилактики и лечения тромбозмембральных заболеваний у беременных.

Низкомолекулярные гепарины показаны для лечения и профилактики тромбозов и эмболий, особенно в хирургической и ортопедической практике, для профилактики гемокоагуляции при гемодиализе при лечении ОПН и ХПН.

Антитромбин III показан при его врожденной или приобретенной недостаточности, тяжелых нарушениях функций печени, желтухе, коагулопатиях, для профилактики и лечения тромбозмембральных осложнений.

Режим дозирования:

Режим дозирования гепарина зависит от характера заболевания и пути введения (табл.2).

Таблица 2. Длительность действия гепарина при разных путях введения

Путь введения	Латентный период, мин	Продолжительность действия, ч	Выраженность эффекта
Внутривенный	0-10	2-6	++++
Внутримышечный	15-60	2-8	+++
Подкожный	40-90	4-12	++

Примечание: (++) — умеренный; (+++) — сильный; (++++) — очень сильный.

Побочные эффекты и противопоказания

Геморрагический синдром может быть следствием передозировки или повышенной чувствительности. Риск кровотечений увеличивается при прерывистом применении больших доз гепарина, его внутривенном введении, длительном применении (более 2—3 нед). При отсутствии факторов риска после отмены гепарина геморрагический синдром быстро исчезает.

Ретромбозы (синдром Рикошета) возникают при быстрой или преждевременной отмене гепарина (синдром отмены). Целесообразно

отменять гепарин на фоне непрямых антикоагулянтов или антиагрегантов, постепенно уменьшая дозу и кратность введения препарата.

Аллергические реакции наблюдают редко; они выражены незначительно, проявляются головной болью, артралгиями, миалгиями, крапивницей, кожным зудом на 3—7-й день лечения, а также при повторных назначениях гепарина после 5—7-дневного перерыва.

Влияние гепарина на соединительную ткань может привести к локальному, а иногда генерализованному выпадению волос, реже — к их поседению. Эти проявления возникают чаще всего на 3—20-й неделе лечения и продолжаются от 3 до 25 нед. Алоpecia, как правило, исчезает через 1—2 мес после отмены препарата.

Быстрое внутривенное струйное введение больших доз гепарина может вызвать кратковременное снижение АД. Действие препарата на мукополисахариды ЖКТ иногда сопровождается учащением стула до 2—4 раз в сутки, сохраняющимся на протяжении нескольких дней после прекращения лечения. При внутримышечном введении гепарина возможно локальное нарушение кожной чувствительности.

Антитромбин не содержит вируса гепатита и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). При введении антитромбина III возможно повышение температуры тела (редко).

Противопоказание к назначению гепарина и НМГ

Абсолютным противопоказанием к назначению гепарина и НМГ является любое заболевание, которое сопровождается кровотечением или кровоизлиянием (исключение составляет ДВС-синдром и инфаркт внутренних органов): кровотечение из желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей, опухолевое поражение ЖКТ, лёгких, мочеполовой системы, кровотечение из варикозно-расширенных вен прямой кишки, геморроидальное кровотечение; наличие крови в спинномозговой жидкости; коагулопатии, тромбоцитопатии, геморрагический диатез; злокачественная артериальная гипертензия - АД выше 180/120 мм.рт.ст.; геморрагический

инсульт в анамнезе; травмы или операции на головном или спинном мозге; подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит; непереносимость гепарина.

Факторами риска развития кровотечения считают повышенную проницаемость капилляров, тяжёлую форму сахарного диабета с распространёнными ангиопатиями, сепсис, бактериальный эндокардит, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга с нарушениями мозгового кровообращения, тяжёлые поражения печени и почек без нарушений гемокоагуляции, острую аневризму сердца и перикардит на фоне инфаркта миокарда, стабильное повышение АД более 180/100 мм рт.ст., отёк лёгких, кахексию, возраст старше 70—80 лет, ранний послеродовой и послеоперационный периоды.

Схемы гепаринотерапии:

1. Лечебные цели - при острых состояниях: быстрое непрерывное в/в болюс 60-70 Ед/кг (но не более 5000 Ед) далее постоянная в/в инфузия гепарина с начальной скоростью 12-15Ед/кг/ч (но не более 1000 Ед/ч). В последующем доза подбирается по АЧТВ.
2. Профилактические цели – п/к малые (10000-15000 Ед/сут) или средние (20000-30000 Ед/сут) дозы гепарина. Кратность введения 4 раза в сут или 2 раза в увеличенной дозе (12500 Ед/сут).

- *Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST:* гепарин натрия вводится внутривенно болюсно в дозе 60 МЕ/кг (максимальная доза 4000 МЕ), с последующей внутривенной инфузией в дозе 12 МЕ/кг (не более 1000 МЕ/ч) в течение 24-48 ч. Целевой уровень АЧТВ - 50-70 сек, что в 1,5-2,0 раза выше нормы; контроль АЧТВ - через 3, 6, 12 и 24 часов после начала терапии.

- *Профилактики тромбозмемболических осложнений после хирургических вмешательств с использованием низких доз гепарина натрия:* гепарин натрия вводится подкожно, глубоко в складку кожи живота. Начальная доза - 5000 МГ за 2 ч до начала операции. В послеоперационном периоде - по 5000

МЕ каждые 8-12 ч в течение 7 дней или до полного восстановления подвижности пациента (в зависимости от того, что наступит раньше). При применении гепарина натрия в низких дозах для профилактики тромбозомболических осложнений контролировать АЧТВ не обязательно.

- *Применение в сердечно-сосудистой хирургии при операциях с использованием системы экстракорпорального кровообращения:* начальная доза гепарина натрия - не менее 150 МЕ/кг. Далее гепарин натрия вводится путем непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 15-25 капель/мин по 30000 МЕ на 1 л инфузионного раствора. Общая доза обычно составляет 300 МЕ/кг (если предполагаемая продолжительность операции менее 60 минут) или 400 МЕ/кг (если предполагаемая продолжительность операции 60 и более минут).

- *Применение при гемодиализе:* начальная доза гепарина натрия - 25-30 МЕ/кг (или 10000 МЕ) внутривенно болюсно, затем непрерывная инфузия гепарина натрия 20000 МЕ/100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 1500-2000 МЕ/ч (если иное не указано в руководстве по применению систем для гемодиализа).

- *Применение гепарина натрия в педиатрии:* адекватные контролируемые исследования применения гепарина натрия у детей не проводились. Представленные рекомендации основаны на клиническом опыте: начальная доза - 75-100 МЕ/кг внутривенно болюсно в течение 10 минут, поддерживающая доза: дети в возрасте 1-3 месяцев - 25-30 МЕ/кг/ч (800 МЕ /кг/сут), дети в возрасте 4-12 месяцев - 25-30 МЕ/кг/ч (700 МЕ/кг/сут), дети старше 1 года - 18-20 МЕ /кг/ч (500 МЕ /кг/сут) внутривенно капельно.

Продолжительность терапии зависит от показаний и способа применения. При внутривенном применении оптимальная длительность лечения составляет 7-10 дней, после чего терапию продолжают пероральными антикоагулянтами (рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты, начиная уже с 1 дня лечения гепарином натрия или с 5 по 7

день, а применение гепарина натрия прекратить на 4-5 день комбинированной терапии). При обширных тромбозах подвздошно-бедренных вен целесообразно проведение более длительных курсов лечения препаратом гепарин.

Лекарственное взаимодействие

Нежелательно смешивать гепарин в инфузионных растворах с другими ЛС из-за частого возникновения фармацевтического взаимодействия. Раствор гепарина натрия совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида. Гепарин несовместим с цефалоспоридами, аминогликозидами, стрептомицином, амидороном, гидрокортизоном, адреностимуляторами, антигистаминными ЛС, папаверином, инсулином, витамином С. Некоторые антибиотики (например, тетрациклины, антибиотики полипептидной структуры) могут уменьшить выраженность эффекта гепарина. Препарат препятствует связи с белками пропранолола, верапамила и хинидина. При применении гепарина в сочетании с карбенициллином, антикоагулянтами непрямого действия, фибринолитиками, а также ацетилсалициловой кислотой и другими НПВС повышается риск кровотечений, а комбинация гепарина с НПВС и глюкокортикоидами увеличивает риск образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечных кровотечений. Пероральные контрацептивы уменьшают антикоагулянтный эффект гепарина. Так же антикоагулянтное действие гепарина натрия снижается при одновременном применении с АКТГ, антигистаминными препаратами, аскорбиновой кислотой, алкалоидами спорыньи, никотином, нитроглицерином, сердечными гликозидами, тироксином, тетрациклином и хинином.

Контроль эффективности и безопасности

Дозу гепарина натрия необходимо корректировать на основании лабораторных показателей свертываемости крови. При применении гепарина натрия необходимо контролировать время свертывания крови (ВСК). Вводимая доза гепарина натрия считается адекватной, если активированное

частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в 1,5-2 раза превышает нормальные значения или если время свертывания крови (ВСК) пациента в 2-2,5 раза выше контрольных значений. Эффективность гепарина в профилактических дозах оценивают по коагулограмме, а безопасность — по времени свертывания. При применении средних доз препарата время свертывания определяют не реже 2 раз в сутки, а при применении низких доз — 1 раз в 3 дня на высоте действия дозы. При дробном введении гепарина при наличии факторов риска возникновения кровотечения следует определять время свертывания перед каждой инъекцией. С целью обеспечения безопасности применения гепарина необходимо тщательное наблюдение за возможным появлением ранних признаков геморрагического синдрома (определение содержания эритроцитов в моче).

Таблица 3. Фармакологические свойства парентеральных антикоагулянтов прямого действия

Свойства	НФГ	НМГ	Фондапаринкус
Среднемолекулярная масса	3000-16000 Да	4000-6000 Да	1728 Да
Эффект через антитромбин	+	+	+
Инактивация факторов свертывания	IIa, VIIa, Xa, XIIa, XIIIa	выраженная активность в отношении фактора Xa и слабая — в отношении IIa	Xa
Соотношение активности Xa и IIa	1:1	2:1-4:1	
Биодоступность при подкожном введении	<40%	>90%	100%
Связывание с белками	+++	+	±
Средний T 1/2	1,5 ч	3-6 ч	7-21 ч
Метаболизм	ретикулоэндотелиальная система	печень	не метаболизируется
Элиминация	почки	почки	почки
Влияние на АЧТВ	увеличивает	мало влияют	не влияет

Гепариноды - это гликозаминогликаны, с высоким содержанием индуровой кислоты, обладающие антикоагулянтным действием: гепарана сульфат, дерматана сульфат (и препараты содержащие их в своем составе). **Сулодексид** – состоит из быстрой фракции гепарина (80%) и дерматана (20%). Быстрая фракция обладает выраженной антитромботической активностью, инактивирует тромбин (IIa) и фактор Ха. Дерматан нейтрализует активность факторов свертывания при участии кофактора гепарина II. Схемы применения: в/в 600 Ед/сут, в/м 750 Ед 2 раза/сут, внутрь 500 Ед/сут.

Показания к применению: профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА, вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда, лечение облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, профилактика тромбоза аортокоронарных шунтов.

Новые прямые антикоагулянты

Селективные ингибиторы активированного фактора X - Фондапаринукс

Связываясь с антитромбином, препараты из данной группы повышают ингибиторный потенциал последнего в отношении фактора Ха примерно в 300 раз. При необратимом взаимодействии антитромбина и фактора Ха молекула фондапаринукса натрия освобождается и быстро связывается с новой молекулой антитромбина. Вводится подкожно, биодоступность при п/к введении достигает 100%, Стах. в плазме крови достигается через 2 ч, T1/2 составляет 17 часов, антитромботическая активность 24 часа. Препарат не метаболизируется, выводится с мочой в неизменном виде, T 1/2 увеличивается в 2 раза при почечной фильтрации менее 30 мл/мин, не связывается с другими протеинами плазмы (кроме антитромбина III), предсказуемый антикоагулянтный ответ.

Показания к применению: профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболий после ортопедических операций. При остром коронарном

синдроме (ОКС) фондапаринукс может служить альтернативой НМГ (знакопарину) или НФГ, особенно у больных с высоким риском геморрагических осложнений или наличии гепарининдуцированной тромбоцитопении. Назначается один раз в день 2,5 мг п/к однократно в день, без учета массы тела. Длительность лечения составляет 5—11 дней.

Побочные эффекты: кровотечения развиваются в 2—3% случаев. Отмечаются анемия, тромбоцитопения, артериальная гипотензия, диспепсические явления.

Основные противопоказания — любые кровотечения или состояния, угрожающие развитием кровотечений (диссекция аорты, диабетическая ретинопатия), печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность, спинномозговая анестезия, неконтролируемая артериальная гипертензия. Данных о возможности применения препарата во время беременности или кормления нет. Фармакокинетическое взаимодействие не описано. Возможно усиление противосвертывающего действия при назначении с любыми антитромботическими препаратами. Фондапаринукс натрия не влияет на основные параметры коагуляции (протромбиновое время, АЧТВ), поэтому мониторинг состояния свертываемости крови не проводят, а контролируют уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, наличие микрогематурии.

Ривароксабан - пероральный ингибитор фактора Ха, который катализирует превращение протромбина в тромбин (фактор IIa). Подавление фактора Ха позволяет блокировать усиленное образование тромбина и его действие на свертывание крови. В ходе клинических исследований было показано, что ривароксабан эффективнее низкомолекулярных гепаринов при профилактике венозных тромбозов у взрослых пациентов, подвергшихся плановому эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий препарат столь же эффективен, как варфарин в предотвращении негеморрагических инсультов и тромбозов. Ривароксабан быстро

всасывается; C_{\max} достигается через 2-4 ч после приема таблетки. В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы. При приеме внутрь приблизительно 2/3 назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции. Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Поскольку ривароксабан служит субстратом CYP3A4 и гликопротеина-P, он может взаимодействовать с их ингибиторами или индукторами. Препарат применяется в дозе 15-20 мг 1 раз в сутки, не требует коагулологического контроля.

К наиболее частым побочным эффектам относятся кровотечения.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным компонентам препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения); наличие злокачественных опухолей, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние; диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения; тяжелая степень нарушения функции почек ($КК < 15$ мл/мин); беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);

Специфическим антитодом ривороксабана является препарат Андекс (рекомбинантный инактивированный фактор Ха). Препарат противопоказан людям с серьёзными заболеваниями печени и терминальной стадии почечной болезни, при которых исследований не проводилось.

Антикоагулянты, независимые от уровня антитромбина III

Прямые ингибиторы тромбина

Прямые ингибиторы тромбина связывают тромбин, находящийся в свободном состоянии и связанный с тромбом. Они удлиняют АЧТВ, снижают тромбинопосредованную агрегацию тромбоцитов.

Гирудин представляет собой белок с молекулярной массой 7 кД, который впервые был обнаружен в слюнных железах медицинских пиявок *Hirudo medicinalis*. Гирудин, как и гепарин, относится к антикоагулянтам, действующим непосредственно в крови, но в отличие от него является прямым ингибитором тромбина. Гирудин избирательно связывается с тромбином и инактивирует его без участия антитромбина III. Ингибирование носит необратимый характер. В отличие от гепарина гирудин обладает способностью ингибировать тромбин, связанный с тромбом, и, таким образом, задерживает рост тромба. Гирудин не взаимодействует с фактором IV тромбоцитов и не вызывает тромбоцитопению. Специфических антитодов у гирудинов нет, а риск кровотечений очень высокий.

В настоящее время получен рекомбинантный гирудин — **лепирудин**. Он показан при гепарининдуцированной тромбоцитопении. Бивалирудин в меньшей степени вызывает кровотечения, чем гепарины. Основное показание — коронарная баллонная ангиопластика (в качестве альтернативы гепаринам и (или) ингибиторам GPIIb/IIIa-рецепторам).

Новый ингибитор тромбина для приема внутрь — **дабигатрана этексилат**, обычно применяют в качестве альтернативы варфарину в случае невозможности его применения по тем же показаниям. Дабигатран — селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина (фактора II),

который назначают внутрь в виде пролекарства дабигатрана этексилата. Последний всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро превращается в активный дабигатран под действием эстераз плазмы. Тромбин играет центральную роль в коагуляции. Он активирует тромбоциты, что приводит к их агрегации, превращает фибриноген в фибриновые мономеры. Кроме того, тромбин активирует фактор V и фактор VIII, что приводит к генерации тромбина из протромбина по механизму «положительной обратной связи». Ингибируя тромбин, дабигатран блокирует последний этап тромбообразования - превращение фибриногена в нерастворимый фибрин.

Показания: Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших ортопедические операции, и больных с фибрилляцией предсердий. Дабигатран применяется в дозе 150 мг 2 раза в день. Применение дабигатрана этексилата не требует коагулологического контроля. Как и другие антикоагулянты, он может вызывать кровотечения, редко – нарушение функции печени. Антидот к дабигатрану - “идаруцизумаб”.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Ривараксабан	Дабигатран
Механизм действия	II, VII, IX и X	Xa	IIa
Время достижения максимального эффекта	3-5 дней (до 10 дней)	1 час	1 час
Путь выведения	печень, почки	почки	двойной путь
Режим дозирования	Индивидуальный (целевое значение МНО)	15-20 мг 1 р/сут	150 мг 2 р/сут
Назначение при ХПН	+	- 15 мг/сут (при КК 15 мл/мин)	- КК 30 мл/мин
Контроль МНО	+	-	-
Побочные эффекты: геморрагический	+++	+	+

синдром тромбоцитопения	+	+	+
синдром отмены	+	-	-
остеопороз	+	-	-

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

К препаратам этой группы относят производные индандиона (фениндион) и кумарина (варфарин, неодикумарин, аценокумарол). Наиболее широко применяют варфарин в связи с длительностью и предсказуемостью его действия. Антикоагулянтный эффект препаратов обусловлен непосредственным влиянием на синтез факторов свёртывания крови в печени (ингибирование фермента эпоксид-К-редуктазы), поэтому термин «непрямые антикоагулянты» не самый удачный. Непрямые антикоагулянты также ограничивают карбоксилирование регуляторных белков C и S и тем самым оказывают влияние на функцию противосвёртывающей системы.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Антикоагулянты непрямого действия — антагонисты витамина К, участвующего в синтезе II, VII, IX и X факторов свёртывания крови в печени. В процессе этой реакции витамин К, окисляется в неактивную эпоксидную форму. Антикоагулянты, ингибируя витамин-К-редуктазу, предотвращают его восстановление в активную форму, что приводит к нарушению синтеза факторов свёртывания. Время, необходимое для удаления уже образовавшихся прокоагулянтов, определяет латентный период развития эффекта антикоагулянтов непрямого действия. Кроме антикоагулянтного эффекта, непрямые антикоагулянты тормозят процессы окислительного фосфорилирования в тканях, снижают в них содержание калия, увеличивают содержание натрия, расслабляют гладкие мышцы сосудов, устраняют спазм гладкой мускулатуры кишечника, бронхов и жёлчных путей, увеличивают активность в крови ЛДГ и трансаминаз, проявляют седативные и анальгезирующие свойства. Антикоагулянты непрямого действия блокируют

канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и оказывают урикозурическое действие, снижают концентрацию в крови свободных жирных кислот, холестерина, активность панкреатической липазы и амилазы, несколько угнетают функции щитовидной железы. Большие их дозы подавляют иммунную систему, увеличивают сосудистую проницаемость.

Фармакокинетика

Антикоагулянты непрямого действия на 80—90% абсорбируются при приёме внутрь, связываются с альбуминами плазмы на 90% и более, метаболизируются микросомальными ферментами печени. Метаболиты экскретируются с жёлчью в кишечник, повторно всасываются в кровь и вновь выделяются почками и частично кишечником. Препараты проникают через плаценту. В грудном молоке их обнаруживают в небольшом количестве.

Таблица 5. Фармакокинетические параметры антикоагулянтов непрямого действия

Название препарата	Абсорбция, %	Связывание с белками, %	T 1/2	Полное выведение из организма, дни
Неодикумарин	95	< 90	40	1,5-2
Аценокумарол	90	< 90	7-10	2-6
Фениндион	95	< 95	5-10	2-2,5

Противосвертывающий эффект антикоагулянтов непрямого действия зависит от целого ряда врожденных и приобретенных факторов. К врожденным факторам относят генетический полиморфизм изофермента цитохрома P450 CYP2C9 и резистентность к варфарину. Известно, что варфарин представляет собой смесь двух изомеров — S-варфарина и R-варфарина. S-изомер (более сильный антикоагулянт) подвергается окислительному метаболизму. Две однонуклеотидные замены в гене CYP2C9 приводят к образованию белков со сниженной

активностью, в результате чего инактивация варфарина протекает медленнее, антикоагулянтный эффект выражен в большей степени, и риск развития кровотечений повышен. Частота аллелей гена CYP2C9, ассоциированных с медленным метаболизмом варфарина, у европеоидов составляет 6—18 %.

Резистентность к варфарину встречается редко, его основное проявление — необходимость назначения чрезвычайно высоких доз препарата (в 10-20 раз выше обычных) для достижения целевого уровня антикоагуляции. Это может быть связано с полиморфизмом гена VKORC1. Приобретенные факторы изменяют эффективность препарата, влияя на функционирование печени и (или) метаболизм витамина К. Среди первых хроническое злоупотребление алкоголем, цирроз печени, тяжелая сердечная недостаточность, гипертиреоз, лихорадка. Нарушение диеты (длительное голодание, недостаточное питание, анорексия), несбалансированное парентеральное питание в стационаре ведут к снижению поступления витамина К в организм. Диета с повышенным содержанием зеленых овощей, применение пищевых добавок увеличивают содержание витамина К.

Повышение чувствительности к антикоагулянтам непрямого действия возникает после холецистэктомии, при уменьшении поступления желчи в кишечник, гипоальбуминемии, гиповитаминозе К, нарушении функций печени. Снижение чувствительности к антикоагулянтам непрямого действия наблюдают при поступлении в организм повышенного количества витамина К.

Показания и режим дозирования

Антикоагулянты непрямого действия применяют для профилактики и лечения венозных и артериальных тромбозов при следующих состояниях: мерцательная аритмия; тромбоз глубоких вен ног; тромбоз эмболия легочной артерии; механические протезы клапанов сердца; первичная легочная гипертензия; антифосфолипидный синдром; профилактика тромбозов и

эмболий в послеоперационном периоде; назначение у больных с противопоказаниями к применению гепарина.

Антикоагулянты непрямого действия назначают таким образом, чтобы протромбиновое время увеличилось в 1,5—2,5 раза относительно нормы, а протромбиновый индекс (ПИ) находился на уровне 30—50%. Для этого в течение первых 48 ч дают пробную дозу, определяемую по ожидаемой реакции на антикоагулянт. Если предполагают низкую чувствительность и ПИ перед началом лечения составляет 90% и выше, применяют высокие, а при наличии факторов повышенной чувствительности и величине ПИ 70—80% — более низкие пробные дозы.

Действие варфарина оценивают с помощью протромбинового теста, отражающего активность факторов II, VII и X.

Для стандартизации протромбинового времени, принимая во внимание разные препараты тромбопластина, используемые в лабораториях, экспертами ВОЗ был рекомендован показатель INR (International Normalisation Ratio), в русской транскрипции МНО — Международное Нормализованное Отношение. МНО позволяет учесть особенности разных препаратов тромбопластина, выражающиеся в Международном индексе чувствительности (МИЧ), указанном на препарате тромбопластина.

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{ПТВ пациента}}{\text{ПТВ норма}} \right) \text{ мич,}$$
где ПТВ пациента — протромбиновое время пациента, а ПТВ норма — нормальное протромбиновое время. Значение МИЧ указывают на партии тромбопластина, и оно обычно находится в интервале 1,1—1,4.

Антикоагулянты непрямого действия назначают таким образом, чтобы увеличить МНО не менее чем в 2 раза. В зависимости от риска тромбообразования целевое значение МНО находится в диапазоне от 2 до 4, но чаще всего должно составлять 2-3.

Величина МНО прямо пропорциональна степени антикоагуляции. Поддерживающие дозы определяют в зависимости от реакции на пробную дозу. Антикоагулянты назначают внутрь после еды в течение 3—6 нед и

более, а при необходимости и надёжном контроле — многих месяцев. Прекращают лечение в течение 10—14 дней, постепенно снижая дозу. После завершения лечения целесообразен приём антиагрегантов не менее 7—10 дней. Для более длительного лечения лучше использовать антикоагулянты непрямого действия с большей, а для коротких курсов — с меньшей кумуляцией (табл. 21-3).

Таблица 6. Доза не прямых антикоагулянтов и время их действия

Название препарата	Суточные дозы	Начало действия, ч	Время развития максимального эффекта, ч
Неодикумарин	0,3-0,6 г	2-3	12-24
Аценокумарол	6—16 мг	8-12	24-48
Фениндион	0,09-0,15 г	12-15	24-36

Алгоритм подбора дозы варфарина представлен в табл. 7. Латентный период действия не прямых антикоагулянтов обычно перекрывают назначением препаратов гепарина, которые отменяют по достижению целевого МНО.

Таблица 7. Алгоритм подбора индивидуальной дозы варфарина в зависимости от значений международного нормализованного отношения

Период	Алгоритм подбора индивидуальной дозы варфарина	
1ый день	2 таб (5 мг) однократно вечером после ужина*	
2 ой день	2 таб (5 мг) однократно вечером после ужина*	
3ый день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. МНО определить через 2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. МНО определить через 2 дня
	МНО 2,0-3,0**	Оставить суточную дозу без изменений. МНО определить через 2 дня
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. МНО определить через 2 дня
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. МНО определить через 2 дня
5ый день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко. Действия соответствует алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня	

*- Насыщающая доза может быть уменьшена в следующих случаях: 1) возраст больного старше 70 лет; 2) содержание белка в сыворотке крови менее 60 г/л; 3) масса тела больного менее 60 кг.

** - При наличии двух последовательных значений МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 следующее измерение надо провести через 1 нед, после чего при значении МНО доза считается подобранной, и в дальнейшем МНО измеряют 1 раз в месяц. Для больных после операции имплантации искусственных клапанов сердца целевой диапазон МНО 2,5-3,5 при этом алгоритм насыщения такой же.

Побочное действие и противопоказания

Основной побочный эффект — кровотечения, которые ежегодно возникают, по некоторым данным, у 20% пациентов. Кровотечения могут иметь любую локализацию и часто определяют тяжесть состояния. В 90% случаев микрогематурия бывает при ПИ 20%, реже — при 20—60% и выше. Её предвестником могут быть тупые боли в пояснице. На фоне артериальной гипертензии, хронического ринита, парадонтоза носовые и десневые кровотечения могут быть даже при незначительном снижении ПИ. Желудочно-кишечные кровотечения в большинстве случаев также возникают при наличии предрасполагающих заболеваний.

При тяжёлых геморрагиях, как правило, на фоне выраженного снижения ПИ показаны прекращение приёма антикоагулянтов непрямого действия, переливание крови или её препаратов, внутривенное введение 20 мг витамина К или соответствующих доз менадиона натрия бисульфита.

Риск развития геморрагических осложнений прямо пропорционален степени свертывания крови, т.е. значению МНО, поэтому лечение гипокоагуляции направлено на снижение этого показателя (табл. 21.7), для чего вводят свежемороженную плазму крови их расчета 15 мл/кг. Также возможно назначение цельной крови.

Таблица 8. Алгоритм введения пациентов с кровотечениями и чрезмерным увеличением МНО при использовании не прямых антикоагулянтов.

В случае незначительного кровотечения	
Уровень МНО	Рекомендации

<5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО
5,0 -9,0	Пропустить 1 —2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО. ЛИБО: пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1 - 2,5 мг внутрь
>9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3,0—5,0 мг внутрь
Показана отмена препарата	
Уровень МНО	Рекомендации
5,0-9,0 — планируется операция	Прекратить прием варфарина и назначить витамин К в дозах 2 - 4 мг внутрь (за 24 ч до планируемой операции)
>20,0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежемороженой плазмы, или цельной крови. При необходимости — повторное введение витамина К каждые 12 ч

На втором месте по частоте стоят токсические и аллергические реакции. Отмечают тошноту, рвоту, диарею, возможно развитие токсического гепатита. В ряде случаев антикоагулянты непрямого действия могут обусловить головокружение, головную боль.

Аллергические реакции проявляются в виде крапивницы или лейкопении, тромбоцитопении, гемолитических состояний, изредка агранулоцитоза. Иногда возникают поражения почек с нефротическим синдромом, а при длительном приёме антикоагулянта — нефропатии с лихорадкой, высыпаниями, возможным поражением печени.

Редко встречаемое, но чрезвычайно опасное осложнение — кожный некроз, состояние, развивающееся в первые дни после начала приема не прямых антикоагулянтов вследствие подавления синтеза протеина С. Лечение заключается в отмене препаратов или уменьшении дозы на 50—75% (при абсолютных показаниях к непрямым антикоагулянтам) и назначении гепарина. В дальнейшем титрование проводят в течение не менее чем нескольких недель. При обширном некрозе или распространении площади поражения необходима отмена не прямых антикоагулянтов.

Синдром фиолетового пальца — другое редкое осложнение, которое может произойти во время раннего лечения варфарином (обычно в пределах от 3 до 8 недель от начала). Как полагают, это состояние возникает в результате мелких отложений холестерина в кровеносных сосудах кожи ног. При этом кожа приобретает голубовато-фиолетовый цвет и может быть болезненной. Обычно, поражается большой палец ноги, но могут поражаться и другие части нижних конечностей, включая нижнюю часть стопы (подошвенную поверхность). При возникновении синдрома фиолетового пальца может потребоваться прекращение приёма варфарина.

Варфарин проникает через плаценту и обладает тератогенностью. Варфаринный синдром новорожденных - характеризуется в основном скелетными дефектами, которые включают носовую гипоплазию, опущение или сужение спинки носа, сколиоз и кальцификацию в позвоночнике, бедренной и пяточной костях. Также могут возникать аномалии конечностей, такие как брахидактилия (необычайно короткие пальцы рук и ног) или слаборазвитые конечности.

Непереносимость антикоагулянтов непрямого действия часто носит индивидуальный характер: возможна замена производных кумарина препаратами группы индандиона и наоборот. При употреблении фениндиона может появиться окрашивание кожи ладоней, а также мочи (при её щелочной реакции) в краснооранжевый цвет. Через 6—20 сут после внезапной отмены антикоагулянтов непрямого действия может возникнуть тромбоз.

Антикоагулянты непрямого действия противопоказаны, как правило, в тех же случаях, что и гепарин. Кроме того, их нецелесообразно применять у больных с нарушениями оттока жёлчи, при беременности, лактации, в раннем послеродовом периоде, при уровне ПИ 35% и менее, отсутствии надёжного лабораторного контроля и контакта с больными, при тяжёлых почечной и печёночной недостаточностях. Относительное противопоказание — ПИ ниже 70%.

Лекарственное взаимодействие

Действие антикоагулянтов непрямого действия усиливают производные пиразолона (например, фенилбутазон), ацетилсалициловая кислота, амиодарон, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол, дисульфирам, флуконазол, циметидин, эритромицин, метронидазол.

Эффект не прямых антикоагулянтов снижают барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, рифампицин, витамин К.

Антикоагулянты непрямого действия могут усиливать гипогликемическое действие препаратов сульфонилмочевины, токсические эффекты фенитоина, ulcerогенный эффект глюкокортикоидов.

Оценка эффективности и безопасности

Используют величину протромбинового времени по Квику или её производное — ПИ или МНО. При приёме антикоагулянтов непрямого действия периодически проводят анализ мочи с целью обнаружения эритроцитов.

Прокоагулянты прямого действия

Важнейшим антагонистом антикоагулянтов прямого действия считают **протамина сульфат** — препарат белкового происхождения. Активность его определяют по способности нейтрализовать *in vitro* гепарин. В 1 мл 1% раствора содержится не менее 750 ЕД протамина сульфата; 1 мг (75 ЕД) нейтрализует 85 ЕД гепарина.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Протамина сульфат нейтрализует действие гепарина за счёт образования с ним неактивных комплексов. Хотя препарат считают антагонистом гепарина, в больших дозах он сам способен оказать антикоагулирующее действие, что иногда ошибочно оценивают как результат недостаточной нейтрализации гепарина.

Показания и режим дозирования

Протамина сульфат оказывает специфическое действие при геморрагическом синдроме, связанном с применением гепарина, а также при некоторых других формах кровоточивости, обусловленных

гепариноподобными нарушениями свёртываемости. Действие препарата проявляется лишь при внутривенном введении. При других парентеральных путях введения абсорбция протамина сульфата незначительна, а при приёме внутрь он разрушается (его раствор имеет щелочную реакцию). Препарат начинает действовать через 1—2 мин после внутривенного введения, и эффект продолжается не более 2 ч. Применяют в основном при необходимости нейтрализовать избыток гепарина (после операций с экстракорпоральным кровообращением, при кровотечениях, связанных с передозировкой гепарина, или неадекватной реакции на него). Дозу определяют из расчёта 1 — 1,5 мг на 100 ЕД гепарина (для нейтрализации каждые 100 ЕД гепарина необходимо ввести 0,12 мл 1% раствора протамина сульфата). Приведённый расчёт дозы оптимален при условии, что протамина сульфат вводят в период максимума действия гепарина. Если протамина сульфат вводить позже, дозу снижают с учётом фармакокинетики и дозы гепарина. Так, для нейтрализации недавно введённого гепарина в дозе 10 000 ЕД необходимо ввести 4—5 мл 1% раствора протамина сульфата (40—50 мг) в течение 10 мин. Если кровотечение не прекращается и время свёртывания не нормализуется, введение протамина сульфата можно повторить через 20—30 мин. Протамина сульфат вводят в/в медленно струйно или капельно под контролем времени свёртывания крови. Скорость введения не должна превышать 10 мг (1 мл 1% раствора) за 2 мин.

Побочные эффекты и противопоказания

В больших дозах возможны выраженные нарушения свёртываемости, тромбоцитопения и усиление кровотечения. Быстрое введение протамина сульфата может приводить к гистаминоподобным реакциям, снижению АД. Противопоказания — выраженная артериальная гипотензия, тромбоцитопения, недостаточность коры надпочечников.

ПРОКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Витамин К поступает в организм с пищей, а также продуцируется бактериями в кишечнике. Витамин К существует в двух формах — витамин К1 и К2. Обе формы хорошо растворяются в жирах и поэтому всасываются в кишечнике лишь на фоне приёма пищи, содержащей жиры, и нормальной секреции жёлчи. Утилизация, активация и накопление витамина К происходят в печени, поэтому недостаточность её функций может привести к гиповитаминозу. Дефицит витамина К может также развиваться при желтухе и других заболеваниях, уменьшающих поступление жёлчи в кишечник, нарушении процессов всасывания в тонкой кишке, изменении микрофлоры кишечника, длительном лечении антибиотиками.

Применяют аналог витамина К1 (**фитоменадион**) и водорастворимый **менадиона натрия бисульфит** (витамин К3). Препараты назначают при снижении содержания протромбина и для лечения и профилактики кровотечений вследствие применения непрямых антикоагулянтов. Считают, что наибольшей эффективностью и специфическим антагонизмом по отношению к антикоагулянтам непрямого действия обладает витамин К1, а не К3.

Витамин К эффективен при кровоточивости, связанной со снижением концентрации в крови факторов протромбинового комплекса. Витамин К, содержится в большом количестве в листьях шпината, люцерны, цветной капусте, плодах шиповника, хвое, зелёных томатах; поступает в организм главным образом с пищей; в умеренном количестве продуцируется *Escherichia coli* в толстой кишке. Препарат вытесняет антикоагулянты непрямого действия из печени, сдвигает равновесие витамин К1 — витамин К — эпоксид в пользу витамина К, что приводит к увеличению синтеза протромбинового комплекса в печени.

Фармакокинетика

При применении менадиона натрия бисульфита внутрь его эффект развивается через 12-24 ч, а при внутримышечном введении — через 2—3 ч. При внутривенном введении менадиона натрия бисульфита в дозе 15 мг ПИ

увеличивается на 10—30% уже через 30 мин. Длительность латентного периода зависит от активности синтеза факторов свёртывания в печени.

Увеличение доз витамина К не сокращает латентного периода действия, но часто приводит к возникновению резистентности к антикоагулянтам непрямого действия. У больных с повышенной чувствительностью к непрямым антикоагулянтам повышена также чувствительность к витамину К1.

Витамин К1 хорошо всасывается при приёме внутрь, витамин К3 — несколько хуже. Всасывание витамина К, происходит только с участием жёлчи. Витамин К1 хорошо растворим в жирах, плохо — в воде. Менадиона натрия бисульфит хорошо растворим в воде. Выводится частично с жёлчью, частично через почки.

Показания

Менадиона натрия бисульфит и другие препараты витаминов К применяют при чрезмерном снижении ПИ, в случае развития тяжёлых или опасных кровотечений на фоне применения антикоагулянтов непрямого действия, нарушениях протромбинсинтетической функции печени.

Побочные эффекты и противопоказания

При применении данной группы препаратов возможны повышенная свёртываемость крови, тромбозы. Препараты противопоказаны при повышенной к ним чувствительности, повышенной свёртываемости крови, тромбозах, эмболиях, гемолитической болезни новорождённых.

ФИБРИНОЛИТИКИ - АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА

тромболитические средства:

- прямого действия - фибринолизин [человека] (плазмин);
- непрямого действия - активаторы плазминогена.

Фибринолизин — является физиологическим компонентом естественной противосвёртывающей системы организма. Фибринолизин тромболитическое средство прямого действия, протеолитический фермент,

двухцепочечный глобулин с молекулярной массой 75000-120000 Дальтон. Лекарственный препарат получают из плазминогена крови человека путем активации *in vitro* с помощью трипсина. Фибринолизин катализирует экзотромболизис — медленно деполимеризует фибрин в поверхностных слоях тромба. Он растворяет венозные тромбы в течение 5 — 7 дней, артериальные тромбы — в первые сутки после их образования. Продукты распада фибрина тормозят свертывание крови, ингибируя полимеризацию мономеров фибрина, продукцию тромбопластина и агрегацию тромбоцитов. Действие фибринолизина не ограничивается только лизисом фибрина. Он расщепляет пептидные связи многих белковых веществ: фибриногена, глюкагона, желатинины, гормона роста и др.

Фибринолизин в стандартных дозах вызывает маловыраженный лизис тромба, поскольку быстро нейтрализуется антиплазмином, в избытке циркулирующим в крови. Для создания избытка концентрации фибринолизина необходимы дозы от 1 до 2,5млн ЕД/сут (высокая опасность развития побочного действия). В наибольшей степени он действует на свежие сгустки фибрина, еще не подвергшиеся ретракции. Фибринолизин обладает также свойствами активатора (из-за находящихся в нем примесей трипсина), переводящего эндогенный профибринолизин в фибринолизин. В настоящее время фибринолизин применяют редко.

Суточная доза фибринолизина колеблется от 20000-40000 до 100000-120000 ЕД. В 1 мл растворяют 100-160 ЕД, добавляют гепарин 10000 ЕД на каждые 20000 ЕД фибринолизина, вводят в/в капельно со скоростью 10-12 кап/мин. Перед назначением препарата целесообразно создать гепариновый фон (назначается лишь через 15-30 мин после введения гепарина). После окончания введения фибринолизина гепарин вводят по 40000-60000 ЕД в сутки еще 2-4 дня. В зависимости от клинических данных курс терапии длится 10-14 дней.

Побочные эффекты

Геморрагические побочные эффекты фибринолизина связаны в основном с одновременно вводимым гепарином. Устраняются введением протамина сульфата. Аллергические реакции связаны с белковой структурой ФБ. В 42% случаев во время вливания, так и через 1-2 часа после, могут наблюдаться боли в груди и животе, озноб, повышение температуры тела. Боль по ходу вен, гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотония, ишемия конечностей, крапивница. При этих явлениях необходимо уменьшить скорость введения фибринолизина.

Противопоказания

Кровотечения, геморрагические диатезы, открытые раны, язвенные поражения ЖКТ, нефрит, туберкулез в острой форме, лучевая болезнь, злокачественная гипертензия, фибринопения.

Контроль эффективности

С учетом того, что препарат действует и на другие белки свертывающей системы сразу же после его введения, может снизиться ПТИ до 30-40%, время свертывания не должно увеличиваться при этом более, чем в 2-3 раза, концентрация фибриногена плазмы должна быть 100-200 мг%. При интенсивной терапии фибринолизинем необходимо исследовать мочу на эритроциты и проводить анализ кала на скрытую кровь.

Классификация фибринолитиков непрямого действия - активаторы эндогенного плазминогена

1. Поколение I (неселективные - в равной степени активируют плазминоген, циркулирующий в крови и связанный с фибрином):

- стрептокиназа
- стрептодеказа
- урокиназа

2. Поколение II (относительно селективные по отношению к связанному с фибрином плазминогену):

- проурокиназа (рекомбинатный предшественник урокиназы)

- альтеплаза (тканевой активатор плазминогена-ТАП)

- анистреплаза (анизоилированный, ацелированный плазминоген – стрептокиназный комплекс – АПСК)

3. Поколение III (селективные и высокоактивные препараты в отношении связанного с фибрином плазминогена):

- ретеплаза (рекомбинантный ТАП)

- тенектеплаза (модифицированная форма ТАП), обладает наибольшей фибринспецифичностью по сравнению с альтеплазой и ретеплазой.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Стрептокиназа — фермент, продуцируемый β -гемолитическим стрептококком группы С. Стрептокиназа — не прямой активатор плазминогена, образующий с ним комплекс, активирующий переход плазминогена в плазмин. Плазмин обладает способностью расщеплять фибрин тромба и фибриноген, циркулирующий в крови. После введения стрептокиназы создается литическое состояние - гипофибриногенемия, повышенный уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена. Удлиняются протромбиновое время и АЧТВ.

Стрептокиназа как белок бактериального происхождения обладает антигенными свойствами и может быть причиной аллергических реакций, однако частота развития их развития невысока (0,1%). Для профилактики анафилактического шока у чувствительных больных перед вливанием стрептокиназы внутривенно вводят преднизолон и/или антигистаминные средства. В крови любого человека циркулируют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковых инфекций в популяции. Аллергические реакции возникают даже при первом введении стрептокиназы. В дальнейшем титр антител постепенно нарастает и через несколько недель достигает пика, превышающего исходный уровень в 1000 раз. У части больных титр антител возвращается к норме через 6 мес, однако во многих случаях он остается

увеличенным в течение 1-2 лет. Стрептокиназу нельзя вводить повторно в течение 1 года.

Стрептодеказа — препарат стрептокиназы из группы иммобилизованных ферментов; получен путём нанесения стрептокиназы (её иммобилизации) на водорастворимую полисахаридную матрицу. В связи с этим стрептодеказа длительно циркулирует в крови, оказывая пролонгированное фибринолитическое действие. Активность препарата оценивают в фибринолитических единицах (ФЕ). Разовое введение одной средней терапевтической дозы стрептодеказы вызывает повышение фибринолитической активности крови в течение 48-72 часов. В терапевтических дозах стрептодеказа вызывает значительное увеличение в крови активатора плазминогена и выраженное тромболитическое действие, незначительно влияя на показатели свёртываемости крови.

Урокиназа — активатор плазминогена урокиназного типа. Синтезируется в форме проурокиназы в эндотелии сосудов и эпителии почечных канальцев. Первоначально урокиназа была выделена из мочи человека. Проурокиназа представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 54 кДа. Различают две формы урокиназы - низкомолекулярную (33 кДа) и высокомолекулярную (54 кДа). Лекарственный препарат урокиназы (низкомолекулярная форма) получают из культуры ткани почек эмбриона человека или методом генной инженерии. Урокиназа более селективно, чем стрептокиназа, активирует плазминоген, связанный с фибрином тромбов, лизирует преимущественно фибрин, а не факторы свертывания крови. Однако при ее применении не исключены кровотечения. Период полужизни урокиназы составляет 15-20 мин.

Урокиназа как фермент человека не стимулирует продукцию антител и редко вызывает аллергические реакции.

Проурокиназа — одноцепочечный активатор плазминогена урокиназного типа. В присутствии фибрина тромбов преобразуется в

урокиназу, поэтому селективно активирует плазминоген, связанный с фибрином. Растворяет тромбы, не уменьшая содержания фибриногена в циркулирующей крови. При введении проурокиназы кровотечения возникают редко.

Алтеплаза - генно-инженерный препарат тканевого активатора плазминогена, сериновая протеаза с молекулярной массой 72 кДа. Синтезируется в эндотелии сосудов и секретируется в кровь в виде одноцепочечной молекулы, которая превращается в двухцепочечную форму под влиянием плазмина, трипсина, калликрейна и фактора Ха (фактора Стюарта-Прауэра). Уникальное свойство алтеплазы - высокая селективность в отношении плазминогена, связанного с фибрином. По тромболитической эффективности она превосходит стрептокиназу и урокиназу. Алтеплаза редко вызывает кровотечения и лишена антигенных свойств. Период полуэлиминации алтеплазы составляет 4-8 мин, поэтому при возникновении геморрагических осложнений достаточно прекращения введения препарата

Тенектеплаза - генно-инженерный препарат тканевого активатора плазминогена. В комплексе с фибрином тромба селективно катализирует превращение плазминогена в плазмин. Обладает высоким сродством к плазминогену тромба, не инактивируется эндогенным ингибитором тканевого активатора плазминогена-1, снижает активность α_2 -антиплазмина. Не вызывает аллергических реакций, редко вызывает кровотечения.

Фармакокинетика

Стрептокиназа имеет белковую структуру, при приёме внутрь она разрушается в ЖКТ. При внутривенном введении $T_{1/2}$ препарата составляет около 30 мин. Стрептокиназа распределяется в системном кровотоке, наибольшее её количество определяют в органах и тканях, содержащих отложения фибрина в мелких тромбах. Часть её связывается с антистрептокиназами (АТ, образовавшимися в результате предшествующей сенсibilизации стрептококками) с образованием комплексов, частично выводимых с мочой, а частично разрушающихся в печени и селезёнке до

аминокислот и пептидов, также элиминируемых почками. Стрептокиназа проникает во внесосудистые пространства (интерстициальную жидкость и лимфу). Достаточно хорошо проникает через плаценту в I триместре беременности, а во II и III триместрах через интактную плаценту проходит лишь небольшое количество введённого препарата, что незначительно активирует фибринолитическую систему плода. Применение стрептокиназы приводит к увеличению содержания антистрептокиназ в крови беременной и плода. В молоко матери переходит в незначительном количестве.

Показания и режим дозирования

- острый распространённый тромбоз глубоких вен таза и нижних конечностей,
- острая массивная тромбоэмболия лёгочной артерии или менее выраженная тромбоэмболия на фоне нарушений функций дыхательной системы и ССС,
- острая периферическая эмболия или артериальный тромбоз при невозможности хирургического вмешательства, хронические стенозы крупных артериальных сосудов длительностью несколько недель (месяцев),
- нестабильная стенокардия с выраженным прогрессированием симптоматики и высоким риском возникновения инфаркта миокарда, острый инфаркт миокарда в первые 6-12 ч.

Наиболее распространена схема внутривенного введения стрептокиназы в дозе 1500000 МЕ в 90 мл физиологического раствора. Первую половину дозы вводят в течение 20 мин, вторую — 40 мин. При развитии артериальной гипотензии скорость введения препарата можно уменьшить. Перед введением стрептокиназы целесообразно определить содержание фибриногена, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, а также количество тромбоцитов и гематокрит. В связи с коротким T 1/2 стрептокиназу следует назначать в виде непрерывной инфузии; прерывистое введение её с большими (часовыми) интервалами небезопасно. Как правило, препарат вводят в течение 16—18 ч. При

выраженных артериальных и венозных тромбозах может потребоваться введение препарата в течение 4 дней, а при достижении частичного успеха терапия может быть продолжена до 6 дней. Более длительное лечение не проводят вследствие быстрого нарастания содержания АТ к стрептокиназе и развития резистентности к ней.

Схема внутривенного введения алтеплазы: 100 мг препарата растворяют в 100 мл апиrogenной воды. В течение 1—2 мин вводят 15 мг болюсно, затем в виде инфузии (50 мг в течение 30 мин, последующие 35 мг за 60 мин). После завершения инфузии вводят гепарин (5000 ЕД болюсно, затем капельно со скоростью 1000 ЕД/ч) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, удлиняя его в 2—2,5 раза больше нормальных показателей (60—80 с).

По действию, показаниям, противопоказаниям стрептодеказа аналогична стрептокиназе. Вводят стрептодеказу в/в струйно в пробной дозе 300 000 ФЕ. Затем через 1 ч при отсутствии побочных явлений вводят дополнительно ещё 2 700 000 ФЕ. Скорость введения 300 000 - 600 000 ФЕ/мин. Для предупреждения ретромбозов вводят гепарин в терапевтической дозе не ранее чем через 4 ч после прекращения фибринолитической терапии с последующим переходом на профилактические дозы или антикоагулянты непрямого действия.

Побочные эффекты

Геморрагический синдром при назначении стрептокиназы напоминает ДВС, а иногда и провоцирует его. В зависимости от степени нарушения свёртываемости крови и дозы препарата его частота колеблется от 10 до 20%, однако при точном соблюдении правил назначения он не носит тяжёлого характера, его частота снижается до 1%. Возможны распространённые подкожные кровоизлияния, гематомы в местах внутримышечных инъекций. Спонтанные кровоизлияния и кровотечения без наличия предрасполагающих факторов как правило, не возникают. Вероятность развития геморрагического синдрома значительно увеличивается при сочетанном

применении стрептокиназы и гепарина. При развитии геморрагических осложнений применяют аминокaproную кислоту, антигемофильную плазму.

Применение стрептокиназы нередко приводит к таким последствиям, как повышение температуры тела, озноб, головная боль, боли в суставах, спине, тошнота, рвота, потливость, тахикардия, чувство нехватки воздуха, тревога, возбуждение, крапивница, артериальная гипотензия. Они могут быть результатом массивного поступления в кровь продуктов тромболлиза или следствием аллергических реакций. Титр антистрептокиназы увеличивается с 8—14-го дня от начала лечения, достигает максимума к 3—4-й неделе и снижается через 3—6 мес. Повторный курс более опасен развитием побочных эффектов; к тому же необходимы более высокие дозы препарата в связи с большим количеством циркулирующих АТ.

При применении стрептодеказы геморрагический синдром возникает значительно реже, а общие аллергические реакции аналогичны таковым при введении стрептокиназы. Геморрагические осложнения, как правило, отмечают лишь при наличии факторов риска, а также при сочетании стрептодеказы и гепарина.

Противопоказания

Гиперчувствительность, кровотечения (в том числе менструации), кровоизлияния или высокий риск их возникновения, беременность, ранний послеродовой период, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, варикозное расширение вен пищевода, острый панкреатит, некупированная артериальная гипертензия (АД выше 180/110 мм.рт.ст), аневризма аорты.

Таблица 9. Характеристика фибринолитиков

Препарат	происхождение	преимущества	недостатки
Фибриннеспецифические тромболитики			
Стрептокиназа	Белок полученный из культуры гемолитического стрептокока	Хорошо изучена, не создает риск реокклюзии и кровоизлияния в мозг	Медленный и неполный тромболлиз. Вызывает аллергию, артериальную гипотензию и кровотечения

Фибринспецифические тромболитики			
Альтеплаза	Биосинтетический препарат человеческого тканевого активатора плазминогена	Обеспечивает высокоэффективный тромболитичес. Хорошо изучена, не вызывает аллергию и кровоизлияния в мозг	Сложный режим дозирования, высокий риск реокклюзии
Тенектеплаза	Генно-инженерный препарат человеческого тканевого активатора плазминогена	Простой режим введения, высокая тромболитическая активность, не создает риск реокклюзии, не вызывает аллергию	

Контроль за эффективностью

Контроль за эффективностью стрептокиназы нередко затруднителен, что обусловлено высокой активностью препарата — на высоте его действия определение времени свёртывания, оценка тромбозластограммы неинформативны, так как кровь практически не сворачивается. Поэтому необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента, каждую порцию мочи исследовать на эритроциты и определять уровень фибриногена. Критический уровень фибриногена 100—200 мг%.

Дефибринирующие препараты

Анкорд, рептилаза — получают из яда змей. Препараты этой группы оказывают влияние на превращение фибриногена в фибрин, отщепляя от фибриногена только фибринопептид А, что приводит к образованию атипичного фибрина, который быстро лизируется плазмином. После введения этих препаратов уровень фибриногена снижается в течение 0,5-1 часа почти до нуля и сохраняется в течение 12-24 часов. Препараты наиболее эффективны при лечении больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

К группе относят аминокaproновую кислоту, транексамовую кислоту (транексам), а также естественный ингибитор кининовой системы и протеаз — апротинин (гордокс).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Препараты этой группы угнетают фибринолиз за счёт конкурентного блокирования активаторов плазминогена и (частично) неконкурентного ингибирования плазмина, что препятствует лизированию сформировавшегося фибринового сгустка. Механизм действия аминокaproновой кислоты связан с торможением физиологической секреции урокиназы или повышением уровня эндогенного плазмина. При кровотечениях, связанных с первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей, аминокaproновая кислота не вызывает резкой гиперкоагуляции, а лишь нормализует уровень фибриногена, время свёртывания и тромбиновое время, не влияя на ПИ.

Гемостатический эффект аминокaproновой кислоты при нормальной или даже сниженной фибринолитической активности крови и тканей связан с умеренным усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, а также с ингибированием местной фибринолитической активности. Воздействие на фибринолитическую активность при профилактическом использовании аминокaproновой кислоты сохраняется в течение 1—3 дней после её отмены, а затем постепенно уменьшается. Аминокaproновая кислота ингибирует также высвобождение кининов, подавляет химотрипсин и α -химотрипсин, что определяет её умеренную десенсибилизирующую и противовоспалительную активность, а также способность повышать АД у больных с эссенциальной артериальной гипотензией. Аминокaproновая кислота обладает также умеренной иммуносупрессивной активностью, блокируя реакцию АГ-АТ и снижая титр АТ. Снижение цитотоксической активности лейкоцитов возникает после 2—4 введений препарата и длится нередко в течение 2—3 нед после его отмены. Даже при достаточно длительном назначении толерантность к постоянной дозе возникает редко.

Фармакокинетика

Аминокaproновая кислота быстро всасывается из ЖКТ (на 60% и более). Смах в крови наблюдают через 1—2 ч после однократного

перорального приёма. $T_{1/2}$ составляет 2 ч. Препарат практически не связывается с белками плазмы. Через 2 часа после приёма аминокaproновой кислоты внутрь 40—60% выделяется почками в неизменённом виде, в последующие 12 ч — только 2-4%. При внутривенном введении Смах отмечают через 10—15 мин., $T_{1/2}$ составляет 1 ч. Торможение системного фибринолиза наиболее выражено при концентрации аминокaproновой кислоты в крови 130 мг/мл и более. При нормальных функциях почек за 4 ч выводится почти весь препарат. Аминокaproновая кислота хорошо проникает через плацентарный барьер. Её поступление в молоко матери достоверно не доказано.

Показания и режим дозирования

Препараты применяют при кровотечениях, сопровождающихся первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей, а также для профилактики геморрагий при хирургических вмешательствах, в первую очередь на органах, богатых тканевыми активаторами фибринолиза. Суточная доза аминокaproновой кислоты составляет обычно 10—15 г. Для достижения быстрого эффекта (при острой гипофибриногемии) в/в капельно вводят до 100 мл 5% раствора. При необходимости введение можно повторять каждые 4 ч под контролем коагулограммы. При приёме внутрь назначают одномоментно 4—5 г, а затем 1 г каждые 4 ч, растворяя или запивая вещество сладкой водой. В отдельных случаях доза препарата может достигать 20—30 г/сут. При внутривенном введении аминокaproновой кислоты её содержание в растворе должно быть не более 250 мг/мл. Курс лечения составляет обычно 6-8 дней, но при необходимости его можно продлить до 3—4 нед.

Побочные эффекты и противопоказания

Аминокaproновая кислота малотоксична, и выраженность побочных эффектов уменьшается или они полностью исчезают при снижении дозы. Риск передозировки увеличивается при назначении обычных доз больным с нарушениями выделительной функции почек. Описаны аллергические

реакции в виде слабо выраженного катарального воспаления верхних дыхательных путей, кожной сыпи, покраснения глаз, заложенности носа. Иногда наблюдают звон в ушах, клинические признаки миопатии. Пероральный приём может вызвать тошноту, боль в эпигастральной области, диарею, а при быстром внутривенном введении возможны снижение и ортостатические колебания АД, головокружение, брадикардия, аритмия. Не рекомендовано одновременное применение аминокaproновой кислоты и ингибиторов протеаз (апротинина), так как это может привести к массивному тромбообразованию. Противопоказания — склонность к тромбозам и эмболиям, заболевания почек с нарушением их выделительной функции, беременность. С осторожностью применяют при нарушениях мозгового кровообращения, инфаркте миокарда и тромбозэмболических осложнениях.

Транексамовая кислота - антифибринолитическое, противоаллергическое, противовоспалительное средство. Конкурентно ингибирует активатор плазминогена, в более высоких концентрациях — связывает плазмин. Удлиняет тромбиновое время. Тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. При приеме внутрь всасывается 30–50% дозы. C_{\max} достигается через 3 ч после приема. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, плацентарный. Концентрация в цереброспинальной жидкости составляет $1/10$ от плазменной. Незначительная часть подвергается биотрансформации. Основной путь экскреции — гломерулярная фильтрация. Экскретируется с мочой. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется в течение 17 ч, в плазме — до 7–8 ч.

Показания к применению

Кровотечения, обусловленные повышением общего и местного фибринолиза (лечение и профилактика): гемофилия, геморрагические осложнения фибринолитической терапии, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, лейкоз, кровотечение во время операции и в послеоперационный период, маточное при родах, легочное, носовое,

желудочно-кишечное, мено- и метроррагии, макрогематурия, обусловленная кровотечением из нижних отделов мочевыводящей системы; афтозный стоматит, ангина, ларингофарингит, наследственный ангионевротический отек, экзема, аллергический дерматит, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь.

Назначают внутрь (вне зависимости от приема пищи) по 250–500 мг 3–4 раза в сутки. При удалении зубов у больных гемофилией: после операции — внутрь по 25 мг/кг массы тела 3–4 раза в сутки в течение 2–8 дней или внутрь в дозе 25 мг/кг 3–4 раза в сутки, начиная за 1 день до предстоящей операции.

Побочные эффекты

Диспептические явления (анорексия, тошнота, рвота, диарея), головокружение, слабость, сонливость, тахикардия, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия (при быстром в/в введении), нарушение цветового зрения, кожные аллергические реакции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность, субарахноидальное кровоизлияние, тяжелая почечная недостаточность, тромбофилические состояния (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), нарушение цветового зрения, период беременности, детский возраст до 3х лет.

Лекарственное взаимодействие

Транексамовая кислота несовместима с урокиназой, норэпинефрином, дезоксиэпинефрином, дипиридамолом, диазепамом. В растворе транексамовая кислота вступает в реакцию (нельзя смешивать) с антибиотиками (бензилпенициллин, тетрациклины), белками крови.

Контроль за эффективностью

Проводят путём анализа коагулограммы (содержание фибриногена в плазме крови, фибринолитическая активность). Возможно использование времени вторичного лизиса сгустка.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Антиагреганты представлены следующими группами ЛС.

- Ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, ксантинола никотинат).
- Ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота).
- Ингибиторы аденозиндезаминазы (дипиридамо́л).
- Блокаторы рецепторов АДФ (тиклопидин, клопидогрел, просугрел, тикагрелор).
- Ингибиторы рецепторов гликопротеинов П₂У₃а (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Пентоксифиллин блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в ГМК сосудов, различных органах и тканях, форменных элементах крови. Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает её вязкость. Усиливает фибринолиз и снижает уровень фибриногена плазмы (даже при пероральном приёме в дозе 600 мг/сут). Пентоксифиллин обладает слабым сосудорасширяющим и положительным инотропным действиями, незначительно увеличивает ударный объём сердца, несколько уменьшает ОПСС, существенно не меняя ЧСС и АД. Препарат слабо влияет на коллатеральное кровообращение. Благоприятный эффект пентоксифиллина при нарушении периферического кровообращения, обусловленном стенозом, в большей степени связан с улучшением микроциркуляции. Пентоксифиллин умеренно увеличивает диурез, натрийурез и кровоток в почках. В большей степени кровообращение улучшается в конечностях и ЦНС. Препарат также незначительно расширяет коронарные сосуды.

Ксантинола никотинат сочетает в себе свойства ЛС группы теофиллина и никотиновой кислоты. Присоединение никотиновой кислоты к теофиллину смягчает его действие на сосуды и нивелирует неблагоприятное

влияние на липидный обмен, ослабляет диуретический и бронхорасширяющий эффекты. Ксантинола никотинат подавляет гликогенолиз, активирует фибринолиз, высвобождает гистамин, расширяет мелкие сосуды. Препарат обладает несколько более выраженным сосудорасширяющим действием, чем пентоксифиллин, сильнее влияет на коллатеральное кровообращение. Ксантинола никотинат снижает уровень холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) плазмы крови. На фибринолиз клинически значимо действует лишь при парентеральном введении в средних и высоких дозах.

Ацетилсалициловая кислота стойко ингибирует циклооксигеназу за счёт ацетилирования её активного центра, приводя к подавлению синтеза тромбксана А₂ — эндогенного соединения, способствующего агрегации тромбоцитов и образованию тромбов. Этот эффект необратим и сохраняется в течение всей жизни тромбоцита. Кратковременно угнетает синтез простаглицлина (обладающего антиагрегантной активностью) в сосудистой стенке. Таким образом, препарат выражено ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает их адгезию. На продолжительность жизни тромбоцитов он практически не влияет. По мере увеличения концентрации препарата в плазме крови последовательно развиваются антиагрегантный эффект, затем жаропонижающий и анальгезирующий, а далее урикозурический и противовоспалительный эффекты.

Дипиридамол — конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы; повышает концентрацию аденозина и цАМФ в тканях, умеренно потенцирует активность простаглицлина. Препарат увеличивает срок жизни тромбоцитов (при их ускоренном разрушении), незначительно уменьшает их агрегацию. Обладает умеренным сосудорасширяющим действием, несколько снижает АД. Незначительно увеличивает ЧСС, не влияя на сердечный выброс и сократительную способность миокарда. Оказывает влияние на скорость выхода из костного мозга и

продолжительность жизни тромбоцитов при приёме в дозах не менее 400 мг/сут. Не изменяет венозный кровоток и ПИ.

Фармакокинетика

Пентоксифиллин быстро и полно всасывается из ЖКТ. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. Независимо от пути введения препарат практически полностью выделяется в виде метаболитов через почки.

Дипиридамо́л быстро всасывается при приёме внутрь: после приёма 100 мг Смах в крови наблюдают через 1,5—2 ч; через 6 ч возникает резкое снижение концентрации. Метаболизируется в печени до моноглюкуронида и выделяется с калом. В небольшом количестве выводится с мочой.

Ацетилсалициловая кислота при приеме внутрь быстро абсорбируется преимущественно из проксимального отдела тонкой кишки и в меньшей степени из желудка. $T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты составляет приблизительно 15 мин. $T_{1/2}$ салицилата при приеме в невысоких дозах составляет 2-3 ч, с увеличением дозы может возрасть до 15-30 ч. Метаболизируется в печени путем гидролиза с образованием салициловой кислоты с последующей конъюгацией с глицином или глюкуронидом. Около 80% салициловой кислоты связывается с белками плазмы крови. Салицилаты легко проникают во многие ткани и жидкости организма, в т.ч. в спинномозговую, перитонеальную и синовиальную жидкости. В небольших количествах салицилаты обнаруживаются в мозговой ткани, следы - в желчи, поте, кале. Быстро проникает через плацентарный барьер, в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Выводится преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в неизменном виде (60%) и в виде метаболитов.

Показания и режим дозирования

Антиагреганты применяют при функциональных и органических ишемических нарушениях кровообращения в конечностях (болезнь Рейно, Бюргера, облитерирующий эндартериит, атеросклероз, диабетическая

ангиопатия, эритремия). Препараты эффективны при трофических язвах, на поздних стадиях периферического атеросклероза, посттромбофлебитическом синдроме, лечении и профилактике некоторых форм тромбозов и эмболий (в сочетании с другими ЛС). Пентоксифиллин можно использовать при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения ишемического типа, диабетической нефропатии. Начальное сосудорасширяющее действие пентоксифиллина выявляют непосредственно после внутривенного введения, а через 45 - 60 мин отмечают стойкое усиление кровотока и улучшение микроциркуляции, связанное с улучшением реологических свойств крови. При среднетяжёлых состояниях пентоксифиллин сначала вводят в вену 1—2 раза в сутки по 100 мг в 15—20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5—10 мин. После курса лечения (2—3 нед) назначают внутрь ещё в течение месяца или дольше. При тяжёлых нарушениях целесообразна инфузионная терапия. Вводят в/в 100 мг препарата, растворённого в 250—500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида, в течение 90—180 мин (в зависимости от переносимости скорость введения от 30 до 60 капель в мин). В дальнейшем при необходимости и отсутствии признаков непереносимости суточная доза препарата при инфузионной терапии может быть увеличена до 600 мг, а иногда и более. В этих случаях пентоксифиллин вводят 2 раза в сутки. Возможно дополнительное его назначение внутрь до максимальной дневной дозы 1400 мг (при отсутствии эффекта от лечения и удовлетворительной переносимости). Инфузионную терапию продолжают обычно в течение 3—7 дней, а курсовое лечение с учётом индивидуальных особенностей пациента — от 2 - 3 нед до нескольких месяцев. Одновременно в/в и внутрь обычно назначают на срок не более 2 нед. Пентоксифиллин можно вводить внутриагтеримально по 100 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида, а при необходимости по 200—300 мг в 30 - 50 мл изотонического раствора со скоростью 100 мг в течение 10 мин. Эффективность пентоксифиллина оценивают по динамике клинической картины с учётом локализации патологического процесса (выраженность

болевого синдрома, окраска и температура кожных покровов, пульсация сосудов). При необходимости определяют содержание фибриногена в плазме крови, оценивают тромбозластограмму.

Ксантинола никотинат эффективнее пентоксиоиллина при лёгкой и средней степенях нарушения кровоснабжения тканей, достаточном коллатеральном кровообращении. Препарат применяют при острых нарушениях мозгового кровообращения (при отсутствии противопоказаний к усилению мозгового кровотока). Он эффективен при нарушениях липидного обмена в начальной стадии ИБС. Для оценки действия препарата при инфузионной терапии необходим контроль АД и диуреза, а у больных ИБС — фазы реполяризации на ЭКГ. При парентеральном введении ксантинола никотината клинический эффект обычно развивается не ранее чем на 2-3-и сутки, а при приёме внутрь — не раньше 10-14-го дня.

Ацетилсалициловая кислота в дозе 300—400 мг блокирует агрегацию в течение 96 ч, необратимое действие на циклооксигеназу может возникнуть уже при дозе 180 мг/сут. В дозе 1000—1500 мг/сут значительно ингибирует функции тромбоцитов, усиливает венозный кровоток через 1—3 ч на 3—7 дней, что соответствует продолжительности жизни тромбоцита. В суточной дозе 2—3 г ацетилсалициловая кислота незначительно усиливает фибринолитическую активность и снижает синтез фибриногена. В больших дозах ацетилсалициловая кислота уменьшает синтез витамин К-зависимых факторов свёртывания в печени, снижает уровень липидов плазмы, в малых дозах уменьшает содержание глюкокортикоидов и увеличивает уровень инсулина плазмы. В качестве антиагрегантного средства ацетилсалициловую кислоту применяют следующим образом: в первые сутки по 0,5 г 2 раза, в последующем по 0,25 г ежедневно. Приём ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактического антиагрегантного средства продолжают несколько месяцев, а иногда и лет. Средние дозы антиагрегантов вызывают задержку в организме мочевой кислоты, большие дозы снижают уровень

глюкозы у больных сахарным диабетом, обуславливают урикозурический эффект, угнетая связывание уратов с альбуминами плазмы.

В лёгких случаях достаточно принимать пентоксифиллин внутрь (3 раза в день после еды, не разжёвывая) в суточной дозе 600 мг. При необходимости дозу увеличивают до 900—1200 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу 300 мг/сут.

Дипиридамол эффективен в качестве средства, предотвращающего тромбообразование, у больных с протезами клапанов сердца, при гемодиализе и (частично) при тромбозах мелких сосудов. Эффективность препарата для первичной и вторичной профилактики ИБС сомнительна. Комбинация дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты потенцирует антиагрегантный эффект. Препарат неэффективен для профилактики венозных тромбозов, а также при тромбоцитозе.

Побочные эффекты и противопоказания

Пентоксифиллин хорошо переносится даже при длительном применении. Лишь у 1% больных наблюдают нежелательные эффекты. Увеличивая желудочную секрецию, препарат может вызывать диспептические расстройства. Большие его дозы способствуют возникновению или усилению кровотечений у больных с предрасположенностью к ним. Введение пентоксифиллина пожилым и больным с сердечной недостаточностью без предшествующей адекватной дигитализации может способствовать усилению признаков декомпенсации. При внутривенном введении могут возникнуть общая слабость, головокружение, чувство давления и прилива в голове, потливость, ощущение дурноты, тошнота, рвота, чувство жара в конечностях. Кратковременная, нерезко выраженная гиперемия кожных покровов лица, туловища иногда с кожным зудом обычно не связана с гиперчувствительностью и бывает проявлением действия пентоксифиллина на сосуды кожи.

После внутривенного введения ксантинола никотината возникают ощущение тепла, лёгкого жжения и кожного зуда, дрожь или озноб, покраснение кожных покровов, повышение температуры тела на 0,5-1 °С. Эта реакция, длящаяся от нескольких минут до получаса, обусловлена расширением кожных сосудов, её выраженность зависит от реактивности сосудов. У больных с тяжёлыми органическими поражениями периферических коронарных артерий применение ксантинола никотината может привести к синдрому обкрадывания. Другие побочные эффекты при приёме возникают редко и, как правило, при использовании доз выше 200 мг/сут. Возможны аллергические кожные высыпания. Внутривенное введение ксантинола никотината нежелательно при артериальной гипотензии.

Даже невысокие дозы ацетилсалициловой кислоты приводят к увеличению риска возникновения кровотечений в послеоперационном периоде, а также увеличивают объём кровопотери в послеоперационном периоде, а также увеличивает объём кровопатери при небольших операциях (экстракция зуба, тонзилэктомия). Это особенно опасно при наличии скрытых дефектов тромбоцитарного гемостаза. Ацетилсалициловая кислота приводит к снижению продукции слизи, синтеза гликопротеидов, что считают основой механизма её повреждающего действия на слизистую оболочку желудка (диспептические расстройства и желудочно-кишечные кровотечения). Повреждение последней и кровотечения возникают чаще при дефиците витамина С, высокой кислотности, забросе жёлчи в желудок, хронических поражениях ЖКТ, нарушениях режима питания и дозирования ацетилсалициловой кислоты, приёме алкоголя. Длительный приём ацетилсалициловой кислоты в дозе 2—3 г/сут вызывает потерю через ЖКТ до 10 мл/сут крови у 10% пациентов, а в дозе до 3—6 г/сут — у 70%. Всё это может привести к железодефицитной анемии (чаще у женщин). Препарат может вызвать острый внутрисосудистый гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах, а длительный приём

больших его доз способствует развитию дефицита фолиевой кислоты и может привести к макроцитарной анемии. При приёме ацетилсалициловой кислоты возможно возникновение тромбоцитопении, агранулоцитоза, апластических анемий, ДВС. Ацетилсалициловая кислота может вызвать различные аллергические реакции и обусловить аспириновую бронхиальную астму. Возможен тератогенный эффект ацетилсалициловой кислоты. При применении препарата возможно нарушение функции печени или почек, развития синдрома Рея у детей (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности).

Побочные эффекты дипиридамола: со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия, брадикардия, "приливы" крови к лицу, синдром коронарного обкрадывания (при использовании доз более 225 мг/сут), снижение АД (особенно при быстром в/в введении). Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль. Со стороны крови и системы гемостаза: тромбоцитопения, изменения функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения, повышенная кровоточивость. Прочие: слабость, головокружение, ощущение заложенности уха, шум в голове, головная боль, гиперемия кожи лица, артрит, миалгия, ринит, аллергические реакции. На фоне приёма средних терапевтических доз дипиридамола иногда может развиваться потеря слуха, обычно проходящая после отмены препарата и связанная с его влиянием на слуховой нерв.

Пентоксифиллин и ксантинола никотинат не следует применять при остром инфаркте миокарда, стенокардии напряжения IV функционального класса, массивных кровотечениях, декомпенсированных пороках сердца, выраженной застойной сердечной недостаточности без предварительной адекватной дигитализации.

Лекарственное взаимодействие

Ксантинола никотинат усиливает антикоагулирующий эффект гепарина, стрептокиназы, фибринолизина, поэтому его можно применять в

комбинации с ними. Пентоксифиллин потенцирует гипотензивный эффект ганглиоблокаторов и симпатолитиков, гипогликемизирующее действие инсулина и пероральных противодиабетических ЛС (при парентеральном применении в достаточно высоких дозах). Он может усиливать диуретический, противовоспалительный и антибактериальный эффекты различных ЛС, облегчая доставку лекарственного вещества и улучшая микроциркуляцию (особенно при патологии почек).

Усиливается антиагрегантное действие при приеме не прямых антикоагулянтов, антибиотиков пенициллинового ряда, цефалоспоринов, тетрациклинов, хлорамфеникола, никотиновой кислоты. Производные ксантина, содержащие кофеин, ослабляют антитромботическое действие. Ослабляет действие ингибиторов холинэстеразы. Бета-лактамы антибиотики, тетрациклины и хлорамфеникол усиливают действие. Антациды уменьшают максимальную концентрацию из-за снижения абсорбции. Гепарин, не прямые антикоагулянты, тромболитики повышают риск развития геморрагических осложнений.

Контроль безопасности

В начале применения антиагрегантов следует провести клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов и других элементов крови, затем повторять его каждые 2 нед в течение первых 3 мес терапии и через 15 дней после её прекращения, если лечение прекращено в первые 3 мес. При развитии нейтропении (менее 1500 в мм³) или тромбоцитопении (менее 100000 в мм³) препарат отменяют и контролируют показатели крови до их нормализации.

Блокаторы рецепторов к АДФ типа P2Y₁₂

К блокаторам рецепторов к АДФ типа P2Y₁₂, еще называемых производными тиенопиридина, относятся клопидогрел и тиклопидин (тиклид), а также новые препараты тикагрелор (брилинга) и прасугрел (эффиент). Их антитромбоцитарные свойства реализуются путем подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой АДФ. В основе механизма действия

препаратов лежит необратимая блокада рецепторов к АДФ типа P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. Антиагрегантный эффект клопидогрела и тиклопидина несколько выше, чем оказываемый ацетилсалициловой кислотой. Антиагрегантный эффект проявляется через 2 ч после приема клопидогрела и через 24-48 ч после приема тиклопидина. Стабильный антиагрегантный эффект развивается на 3—7-й день приема препаратов.

Клопидогрел, тиклопидин, тикагрелор, прасугрел применяют внутрь. Препараты хорошо всасываются (их биодоступность составляет 80-98%). Тикагрелор представляет собой активное соединение, метаболизирующееся в печени под влиянием CYP3A4 с образованием активного метаболита. Клопидогрел является пролекарством: в печени преимущественно под влиянием CYP2C19 (генетически полиморфный фермент) и CYP3A4 образуется активный метаболит. Поэтому ингибиторы протонного насоса, особенно омепразол и эзопризол, метаболизирующиеся CYP2C19, вступают в конкурентное взаимодействие с клопидогрелом на уровне данного изофермента. В результате этого происходит угнетение образования активного клопидогрела и ослабление антиагрегатного эффекта, увеличение частоты тромботических осложнений. Данное взаимодействие минимально при совместном применении клопидогрела с пантопризолом и лансопризолом. Препараты выводятся почками в виде метаболитов.

Показания

Как альтернатива аспирину для вторичной профилактики инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, профилактика тромбоза при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, после планового аортокоронарного шунтирования. В комбинации с аспирином при остром коронарном синдроме.

Побочные эффекты

Кожные реакции (сыпь), геморрагические осложнения, раздражающее действие на ЖКТ, нейтропения, увеличение уровня трансаминаз.

Ингибиторы рецепторов гликопротеинов Пб/Ша

Тромбоз коронарных артерий, опосредованный тромбоцитами, служит патофизиологическим механизмом острого коронарного синдрома и острых ишемических осложнений чрескожных вмешательств. Конечный общий путь агрегации тромбоцитов, приводящий к тромботической окклюзии коронарных артерий, включает перекрёстное связывание гликопротеиновых рецепторов смежных тромбоцитов с помощью адгезивных протеинов плазмы, а именно фибриногена. Различные ингибиторы гликопротеинов Пб/Ша имеют равную антитромботическую активность у больных с острым коронарным синдромом и во время чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

Абциксимаб (РеоПро) представляет собой «химерные» мышиные/человеческие моноклональные антитела. Абциксимаб неконкурентно ингибирует связывание фибриногена с гликопротеинами Пб/Ша в мембране тромбоцитов и таким образом нарушает их агрегацию. Агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч после однократного введения. Препарат вводят в/в в виде инфузии для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных артерий, в ряде случаев при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта. Скорость диссоциации препарата на тромбоцитарных рецепторах низкая. Несвязанный препарат разрушается путём протеолиза. $T_{1/2}$ составляет около 10 мин. Влияние на свёртывание крови проявляется в увеличении времени кровотечения более чем в 6 раз (до 30 мин). При применении препарата могут возникнуть кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутримозговые), тошнота, рвота, гипотензия, брадикардия, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения.

Тирофибан (агратат) — дозозависимый обратимый ингибитор гликопротеиновых П_б/П_{ша} рецепторов; эффективен при лечении острого коронарного синдрома в комбинации с гепарином, а также у больных, подвергающихся ЧТКА. Препарат выводится почками (40%). T_{1/2} равен 2,2 ч (увеличивается при почечной недостаточности). Применение тирофибана приводит к угнетению АТФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 90% и в 2,9 раза удлиняет время кровотечения. После прекращения введения препарата в течение 4—8 ч агрегация тромбоцитов восстанавливается на 90% (через 1,5 ч — на 50% исходной). При клиническом использовании увеличивается вероятность массивного или малого кровотечения.

Эптифибатид (интегрелин) — обратимый ингибитор гликопротеиновых рецепторов П_б/П_{ша} — также показан для лечения острого коронарного синдрома, а в комбинации с гепарином — больным, подвергающимся ЧТКА. Препарат создан на основе пептида, полученного из яда карликовой гремучей змеи. Имеет короткий латентный период действия. 50% дозы выводится почками, T_{1/2} равен 2,5 ч (удлиняется при почечной недостаточности). При достижении терапевтической концентрации в плазме препарат на 50—90% угнетает агрегацию тромбоцитов. После прекращения введения препарата агрегация тромбоцитов в течение 4 ч восстанавливается на 70%. Угнетение функций тромбоцитов увеличивает риск кровотечения при использовании аппарата искусственного кровообращения.

Таблица 10. Тактика дозирования препаратов при остром коронарном синдроме

Абцисимаб	Внутривенно болюс 0,25 мг/кг с последующей внутривенной инфузией 0,125 мг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12-24 часов
Тирофибан	Внутривенная инфузия 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин., далее внутривенная инфузия 0,1 мкг/кг/мин в течение 48-96 часов
Эптифибатид	Внутривенно болюс 180 мкг/кг с последующей внутривенной инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 72-96 часов

Таблица 11. Тактика антитромботической терапии (лечение и профилактика) артериальных и венозных тромбозов

Характеристика больного	Препараты выбора
Стабильная стенокардия	Аспирин 75-100 мг/сут (пожизненно) Клопидогрел 75 мг/сут (при наличии противопоказаний к приему аспирина)
Больные, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС) со стойким подъемом сегмента ST	Аспирин 75-100 мг/сут (пожизненно) + Клопидогрел 75 мг/сут не менее 4х недель, при возможности до года
Больные, перенесшие ОКС без стойкого подъема сегмента ST	Аспирин 75-100 мг/сут (пожизненно) + Клопидогрел 75 мг/сут в течении 1 года
Больные, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) с дополнительными факторами риска тромботических эпизодов (обширный передний ИМ, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромб в полости сердца, мерцательная аритмия, тромбоэмболии в анамнезе).	Варфарин (в дозе, обеспечивающей МНО 2,0-3,0) + аспирин (не более 100 мг в день) по меньшей мере в течении 3х месяцев после перенесенного ИМ.
Выполнение чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) - стентирование	Аспирин + клопидогрел + НФГ ± блокатор Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов. Препараты используются в стандартных дозах.
Выполнение аортокоронарного шунтирования (АКШ)	При необходимости может использоваться аспирин, НФГ. Остальные антиагреганты отменяются на время операции.
Больные, перенесшие ЧКВ	Аспирин 75-100 мг/сут (пожизненно) + Клопидогрел 75 мг/сут в течении 1 года
Больные с установленным стентом и имеющие абсолютные показания к приему антагонистов витамина К	Варфарин (целевое МНО=2,0) + аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг в день. В случае установки непокрытого стента длительность приема клопидогреля составляет 4 недели, при установке стента с лекарственным покрытием – 1 год.
Больные перенесшие АКШ	Аспирин 75-100 мг/сут (пожизненно). При наличие противопоказаний к приему аспирина показан клопидогрел. Нагрузочная доза 300 мг через 6 часов после операции, а затем 75 мг в день неограниченно долго.
Больные, подвергнутые к АКШ в связи с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	Аспирин 75-100 мг/сут (пожизненно) + Клопидогрел 75 мг/сут в течении 1 года

Больные с ХСН с фибрилляцией предсердий или имеющие тромб в полостях сердца или эпизод системной тромбоэмболии в анамнезе	Варфарин (МНО 2,0-3,0)
Больные с артериальной гипертензией (АГ), перенесшие сердечно-сосудистые события	Аспирин 75-100 мг/сут
Больные с АГ, старше 50 лет, не перенесшие сердечно-сосудистые события, но имеющие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений или умеренно повышенный уровень креатинина плазмы	Аспирин 75-100 мг/сут
Протезированные клапаны сердца	- непрямые антикоагулянты (варфарин) - непрямые антикоагулянты (варфарин) + аспирин
Фибрилляция предсердий у лиц моложе 60 лет, с отсутствием болезни сердца	Аспирин 375 мг/сут, или никакой терапии
Фибрилляция предсердий у лиц моложе 60 лет, с наличием болезни сердца, но без факторов риска (ХСН, ФВ <35%, АГ в анамнезе); лица старше 60 лет без факторов риска	Аспирин 375 мг/сут, или никакой терапии
Фибрилляция предсердий у лиц старше 60 лет, с наличием сахарного диабета или ишемической болезни сердца	Непрямые антикоагулянты (варфарин), МНО 2,0-3,0 или аспирин до 160 мг/сут
Фибрилляция предсердий у лиц старше 75 лет; у больных любого возраста с наличием факторов риска (ХСН, ФВ <35%, АГ в анамнезе), тиреотоксикоза, протезированных клапанов сердца; ревматического порока сердца, тромбоэмболий в анамнезе, тромба в предсердиях (по данным ЭКГ)	Непрямые антикоагулянты (варфарин), МНО 2,0-3,0 Непрямые антикоагулянты (варфарин), МНО 2,5-3,5
Нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака)	Аспирин + дипиридамо́л замедленного высвобождения (25/200мг x 2 раза в день). Клопидогрель 75мг/сут Аспирин 50-325 мг/сут
Тромбоэмболия легочной артерии	С лечебной целью: - тромболитики (массивная и субмассивная ТЭЛА) - гепарин Профилактика - выбор препаратов определяется основной патологией (непрямые антикоагулянты, антиагреганты)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей:	

- перемежающаяся хромота	1. Дипиридамо́л 225 мг/сут в течение 1 месяца, затем 450 мг/сут
- после оперативного лечения	2. Дипиридамо́л 225 мг/сут + пентоксифиллин 1200 мг /сут (у больных с диабетической микроангиопатией) 1. Тиклопидин 500 мг/сут 2. Клопидогрель 75 мг/сут 3. Аспирин + дипиридамо́л
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	С лечебной целью: - Гепарин (болнос 5000 ЕД, затем инфузия 1000 Ед/час). Курс 7-10 дней - НМГ, п/к (надропарин 100 МЕ/кг 2 раза в день, дальтепарин 120 МЕ/кг 2 раза в день, эноксапарин 100 МЕ/кг 2 раза в день). Курс не менее 10 дней. - Непрямые антикоагулянты (после завершения гепаринотерапии) С профилактической целью: - Непрямые антикоагулянты - Антиагреганты В пред- и послеоперационный период – НФГ и НМГ (НФГ 7500 Ед 2 раза в день п/к; дальтепарин 5000 МЕ/сут; надропарин 0,3 мл/сут; эноксапарин – 4000 МЕ/сут). Курс 10-14 дней.
Варикозное расширение вен нижних конечностей	- Непрямые антикоагулянты (варфарин) - Антиагреганты

АКТИВАТОРЫ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОПЛАСТИНА

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Этамзилат (дицинон) оказывает действие на капилляры и тромбоциты без выраженного прямого влияния на коагуляцию. Обладая антигальуронидазной активностью и стабилизируя аскорбиновую кислоту, этамзилат препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки, повышает резистентность капилляров, уменьшая их проницаемость. Он стимулирует ферментные реакции тромбоцитов, образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов и выход их из депо; умеренно ускоряет образование тканевого тромбопластина; способствует увеличению скорости образования первичного тромба в поражённом сосуде и усилению его retrакции. Введение этамзилата почти не влияет на уровень фибриногена и ПИ. Препарат кратковременно и незначительно увеличивает свёртываемость крови, причём степень влияния зависит от первоначального состояния

свёртывающей системы: чем меньше время свёртывания до начала лечения, тем больше выражено влияние этамзилата.

Фармакокинетика

Этамзилат хорошо абсорбируется как при внутримышечном, так и при пероральном назначении. Его эффективная концентрация в крови 0,05—0,02 мг/мл. Препарат равномерно распределяется в различных органах и тканях в зависимости от степени их васкуляризации, слабо связывается с белками и форменными элементами крови, быстро выводится из организма, в основном в неизменённом виде. Через 5 мин после внутривенного введения почками выделяется 20—30% поступившей дозы, а полностью из организма он выводится через 4 ч.

Показания и режим дозирования

Этамзилат наиболее эффективен при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, в основе которых лежат ангио- и капилляропатии; при вторичных кровотечениях, связанных с нарушением функций и уменьшением количества тромбоцитов. Назначают этамзилат для снижения объёма кровопотери во время операции и профилактики послеоперационных кровотечений, особенно при хирургических вмешательствах на сосудах и сильно васкуляризованных тканях, также показан при некоторых микрохирургических операциях, диабетических микроангиопатиях, некоторых геморрагических диатезах, носовых кровотечениях при артериальной гипертензии, кровохарканье. Препарат эффективен для профилактики и лечения геморрагического синдрома, связанного с приёмом аскорбиновой кислоты, антикоагулянтов непрямого действия. Наиболее эффективны дозы от 2 до 10 м г/кг — в этом диапазоне действие препарата пропорционально дозе. Дальнейшее её увеличение незначительно изменяет терапевтический эффект. При повторных введениях эффект усиливается. После курсового применения этамзилата его влияние на показатели гемостаза сохраняется в течение 5—8 сут, затем постепенно ослабляется. Молодые люди более чувствительны к действию препарата, чем пожилые.

При внутривенном введении гемостатический эффект появляется через 5-15 мин, достигая максимума через 1—2 ч, сохраняясь на достаточном терапевтическом уровне 4—6 ч, постепенно ослабевая и прекращаясь к 24 ч. При внутримышечном назначении действие начинается несколько позже. При применении внутрь максимальный эффект отмечают через 3 ч. С целью профилактики этамзилат вводят по 250-500 мг в/м или в/в или назначают по 500—750 мг внутрь. При необходимости во время операции вводят ещё 250—500 мг в/в. Для уменьшения выраженности послеоперационного кровотечения в течение первых суток послеоперационного периода вводят 500—1000 мг парентерально или назначают 500—2000 мг внутрь. С лечебной целью сразу же вводят 250—500 мг в/м или в/в, а затем каждые 4—6 ч по 250 мг в/м или по 500 мг внутрь. При диабетических микроангиопатиях с очагами геморрагий этамзилат назначают в течение 2—3 мес внутрь по 250 мг 3 раза в сутки или по 250 мг в/м 2 раза в сутки в течение 10—14 дней. При длительном лечении наиболее эффективен внутримышечный путь введения. Пероральный и парентеральный пути введения дают примерно одинаковые результаты; отличия заключаются только в скорости развития эффекта. Для достижения максимального антигеморрагического эффекта этамзилат вводят не реже чем каждые 6 ч в средней суточной дозе 10—20 мг/кг. Если при этом режиме дозирования к концу 2-х суток выраженность кровотечения не уменьшается, дальнейшее применение препарата нецелесообразно. По мере уменьшения геморрагических проявлений дозу препарата можно постепенно снижать и назначать пероральный приём.

Побочные эффекты

Этамзилат, как правило, хорошо переносится. Препарат не вызывает выраженной гиперкоагуляции и не способствует развитию флебитов, тромбозов и эмболий, не обладает тератогенным действием. Иногда при суточной дозе более 1000 мг наблюдают небольшое головокружение и головную боль, исчезающие после уменьшения дозы.

Лекарственное взаимодействие

Этамзилат нельзя смешивать с другими препаратами в одном шприце. Введение этамзилата в дозе 10 мг/кг за час до вливания реополиглюкина полностью ингибирует эффекты последнего, а после него не оказывает действия. При лечении геморрагического синдрома по показаниям можно комбинировать этамзилат с аминокaproновой кислотой, антикоагулянтами, менадиона натрия бисульфитом, хлоридом кальция. Препарат оказывает выраженное профилактическое действие путём ослабления даже в малых дозах венозного кровотока и выраженности геморрагического синдрома, вызванного приёмом ацетилсалициловой кислоты. При одновременном приёме антикоагулянтов непрямого действия и этамзилата уменьшается выраженность гематурии и других геморрагических проявлений без существенного изменения ПИ.

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГЕМОФИЛИИ И НЕДОСТАТКЕ ФАКТОРОВ СВЁРТЫВАНИЯ

К препаратам этой группы относят факторы свёртывания крови VIII и IX. В процессе свёртывания крови фактор IX активируется фактором XIa, их комплекс в свою очередь активирует фактор X, способствующий переходу протромбина в тромбин и образованию тромбинового сгустка. Таким образом, применение этих факторов компенсирует их недостаточность и восстанавливает нормальные процессы свёртывания крови.

Показания и режим дозирования: Фактор свёртывания крови VIII применяют при гемофилии А (особенно при кровотечениях и хирургических вмешательствах), синдроме фон Виллебранда-Юргенса. Фактор свёртывания крови IX применяют для профилактики и лечения гемофилии В (болезнь Кристмаса). Фактор свёртывания крови VIII вводят в/в, доза зависит от степени его недостаточности у больного и характера кровотечения. Установлено, что введение 1 МЕ/кг повышает его активность на 1% нормы. Фактор свёртывания крови IX вводят в/в в дозе 2 0-30 МЕ/кг при небольших спонтанных кровотечениях и до 75 МЕ/кг при обширных травмах и

хирургических вмешательствах. Необходимо контролировать степень повышения его содержания — рекомендованное увеличение должно составлять 25—50%. С осторожностью применяют препарат у больных с заболеванием печени, в раннем послеоперационном периоде, у новорождённых и в других случаях повышенного риска развития тромбозов и ДВС.

Побочное действие: При применении препаратов могут возникнуть аллергические реакции, лихорадка.

Противопоказание — повышенная чувствительность к препарату

Ситуационные задачи

Задача №1

Больная 36 лет с диагнозом: Ревматизм, ревматический полиартрит, получает ацетилсалициловую кислоту по 3 гр. в день. В связи с наличием тромбофлебита глубоких вен назначен варфарин по рекомендуемой схеме:

1. Как изменится эффект непрямых антикоагулянтов при такой комбинации? Как оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии в данном случае?
2. С чем связан механизм взаимодействия антитромбоцитарных препаратов?
3. Ваши рекомендации по дальнейшей тактике лечения:

Задача №2

Больной Г. 46 лет поступил в отделение кардиореанимации с острым трансмуральным инфарктом миокарда, возникшим около 5 часов назад. Назначения: биспролол 5 мг 1 раз в сутки внутрь, гепарин внутривенно капельно по 10000 ЕД каждые 4 часа. При этом удалось достигнуть увеличения времени свертывания крови до 18-23 мин. На 4-й день у больного выявлена микрогематурия (22 эритроцита в поле зрения).

1. Какова ваша тактика?

2. Какие группы препаратов можно добавить к лечению? Назовите побочные эффекты этих препаратов?

3. Напишите схемы гепаринотерапии и тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда?

Задача №3

Больному А. 45 лет, проведена радикальная операция по поводу рака желудка. На 4-е сутки после операции при исследовании коагулограммы выявлены гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности крови.

1. Ваша дальнейшая тактика?
2. Какие группы препаратов возможно назначить в данной ситуации?
3. Перечислите побочные эффекты выбранных вами групп препаратов?

Задача 4.

Предполагается выполнение экстренной аппендэктомии у больного с тромбозом глубоких вен голени. Пациент получает надропарин в дозе 0,1 мл/10 кг веса. Анти-Ха-активность 0,6 Ед. Последнее введение 10 часов назад. По данным УЗИ – свежий обтурирующий тромб без признаков флотации.

1. Ваша дальнейшая тактика?
2. Какие группы препаратов можно назначить в данном случае, их фармакодинамические эффекты.
3. Как осуществляется контроль эффективности и безопасности за данными препаратами?

Задача 5.

Больной М., 42 года, В анамнезе: Ревматическая болезнь сердца, сочетанный митральный порок сердца с преобладанием стеноза, ХСН-ІІБ, ФК ІІІ. На фоне увеличившейся одышки и появления отеков на ногах, у больного возникла острая боль в левой половине грудной клетки и кровохарканье. Была вызвана скорая помощь. Врач провел обследование больного, при этом выявил притупление легочного звука на ограниченном участке — слева под лопаткой. Бронхофония локально несколько усилена. Назначил исследование общего анализа крови. В картине крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, лимфопения, эозинофилия, относительный моноцитоз, ускорение СОЭ. В коагулограмме — ПТИ 120%, АЧТВ 21 с, фибриноген 540 мг/дл.

1. Укажите наиболее вероятный диагноз?
2. Ваша дальнейшая тактика?
3. Какие группы препаратов вы назначите в данном случае, их фармакодинамические эффекты, какие имеются противопоказания к их назначению?

Задача 6.

Больной И., 68 лет. Находился на санаторном лечении. Состояние после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Принимает варфарин. Жалобы на десневые и носовые кровотечения. В коагулограмме: АЧТВ 63 с, МНО 6,3. Тромбоциты $330 \times 10^9/\text{л}$. В моче микрогематурия (2-3 эритроцита в поле зрения).

1. Укажите причину кровоточивости?
2. Ваша дальнейшая лечебная тактика?
3. Какие побочные эффекты и противопоказания непрямым антикоагулянтов вы знаете?

Задача 7.

Больная 45 лет, находится в нефрологическом отделении с диагнозом: хронический гломерулонефрит. Жалобы: на общую слабость, одышку, головную боль, тошноту, тупые боли в поясничной области, отеки, сниженный аппетит, плохой сон. Объективно: сознание тяжелое. Кожные покровы бледные, акроцианоз, отеки на ногах, пояснице, ЧДД 32 в минуту, Рс -92 удара в минуту, ритмичный, напряженный, АД -210/ 110 мм рт. ст., живот увеличен в объеме за счет асцита. Симптом Пастернацкого слабо положительный с обеих сторон. Пациентке назначено:

1. Анализ мочи по Зимницкому
2. Постельный строгий режим
3. Диета N 7
4. Контроль суточного диуреза
5. Гепарин 5000 Ед п /к в область живота

1. К какой группе лекарственных средств относится гепарин? Назовите фармакодинамические эффекты гепарина?
2. Перечислите побочные эффекты гепарина?
3. Назовите методы контроля при лечении гепарином:

Задача № 8.

К медицинской сестре обратился за советом сосед, 51 год, длительно страдающий стенокардией. Последние несколько дней отмечает, что боли при физической нагрузке стали появляться чаще, пришлось увеличить дозу нитроглицерина. Сегодня боли возникали уже несколько раз.

1. Определите и обоснуйте состояние пациента.
2. Какие лекарственные средства можно применять в данном случае?
3. Укажите их фармакодинамические и побочные эффекты?

Задача 9.

Больной 18 лет. Заболевание началось остро. Без видимых провоцирующих обстоятельств летним вечером больной почувствовал тяжесть в области правой ноги. Семейный анамнез по тромбофилии не отягощен. Обследование показало наличие тромбоза подколенной, глубокой бедренной и подвздошной вены справа. Коагулологическое обследование: тромбоцитопения $116 \times 10^9/\text{л}$, ПВ по Квику 89%, фибриноген 4,5 г/л, АЧТВ 45,9 сек, скрининговый тест на волчаночный антикоагулянт положительный.

1. Укажите возможную причину заболевания?
2. Дайте рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению.
3. Укажите методы контроля эффективности и безопасности выбранного вами лечения?

Задача 10.

Больной К., 69 лет. Мерцательная аритмия. Принимает варфарин в течение 2 лет, МНО 2,8-3,1. Заболел остро, температура тела- 38,5С, сильная головная боль, боль в мышцах, слабость, вялость, однократная рвота. Принимал жаропонижающие в течение 3 дней. На 3 день появилась боль в животе, носовое кровотечение, синяки на конечностях. Общий анализ крови – без изменений. В анализе мочи – эритроциты 15-20 в поле зрения.

1. Вероятные причины данного состояния?
2. Ваша дальнейшая тактика по дальнейшему обследованию и лечению?
3. Укажите побочные эффекты варфарина (частые и редкие).

ТЕСТЫ:

1. На основании какого показателя коагулограммы корректируется доза непрямых антикоагулянтов

- A. содержание антитромбина III
- B. время свертывания крови

- С. этаноловый тест
D. МНО, протромбиновый индекс
E. концентрация фибриногена
2. Какие антикоагулянты применяются при хронической форме мерцательной аритмии
- A. стрептокиназа
B. гепарин
C. варфарин
D. фраксипарин
E. гирудин
3. С каким фактором крови связана фармакодинамическая активность гепарина
- A. фактор Хагемана
B. проацерилин
C. антитромбин III
D. фактор II
E. фактор VII
4. Какой препарат может быть причиной "рикошетного" тромбообразования
- A. гепарин
B. тиклид
C. гордокс
D. реополиглюкин
E. дипиридамо
5. Каковы методы контроля за антиагрегантной терапией
- A. подсчет тромбоцитов
B. время свертывания
C. концентрация фибриногена
D. продукты деградации фибриногена
E. протромбиновое время
6. Лабораторный метод контроля за терапией гепарином
- A. протромбиновое время
B. тромботест
C. этаноловый тест
D. время свертывания крови, АЧТВ

Е. концентрация фибриногена

7. Укажите метод экстренной терапии при передозировке гепарина

- А. конакион
- В. свежемороженая плазма
- С. протамина сульфат
- Д. викасол
- Е. дицинон

8. Какой препарат применяется при передозировке кумариновых производных

- А. фибриноген
- В. дицинон
- С. протамина сульфата
- Д. свежемороженая плазма
- Е. викасол

9. При передозировке антиагрегантов ваша тактика

- А. дицинон 250-1000 мг в/в
- В. конакион 10-20 мг
- С. протамина сульфат 50-100 мг в/в
- Д. аминокaproновая кислота
- Е. викасол

10. Что из перечисленного применяется при передозировке тромболитиков

- А. транексамовая кислота
- В. тромбоцитарная масса
- С. дицинон
- Д. конакион
- Е. свежемороженая плазма

11. Как должно меняться время свертывания крови при назначении гепарина

- А. удлинение в 4 раза от исходного
- В. не меняется
- С. удлинение в 2-2,5 раза
- Д. изменения зависят от дозы
- Е. укорочение в 2-3 раза

12. Как меняется коагулограмма при передозировке гепарина

- A. время свертывания крови не определяется
- B. отсутствие агрегации тромбоцитов
- C. резкое укорочение тромбинового времени
- D. не меняется
- E. снижение концентрации фибриногена

13. При передозировке антиагрегантов как должна меняться коагулограмма

- A. отсутствие агрегации тромбоцитов
- B. не меняется
- C. положительный этаноловый тест
- D. снижение концентрации фибриногена
- E. увеличение протромбинового индекса

14. Все препараты повышают фармакодинамический ответ непрямым антикоагулянтам, кроме

- A. клофибрат
- B. аспирин
- C. циметидин
- D. метронидазол
- E. барбитураты

15. Как должна меняться коагулограмма при передозировке тромболитиков

- A. время свертывания крови не определяется
- B. падение уровня фибриногена ниже 100 мг%
- C. отсутствие агрегации тромбоцитов
- D. резкое укорочение тромбинового времени
- E. удлинение время свертывания в 2,5 раза

16. Что из перечисленного является показанием к назначению фраксипарина

- A. повышенный холестерин
- B. синдром Рейно
- C. нестабильная стенокардия
- D. артериальная гипертензия
- E. сахарный диабет

17. Назовите показание к назначению альтеплазы

- A. нестабильная стенокардия
- B. лечение венозных тромбозов
- C. стабильная стенокардия напряжения
- D. острый инфаркт миокарда
- E. профилактика венозных тромбозов

18. Показаниями к применению трентала являются все, кроме
- A. облитерирующий эндаартериит
 - B. синдром Рейно
 - C. сахарный диабет
 - D. цереброваскулярная недостаточность
 - E. внутреннее кровоотечение
19. К низкомолекулярным гепаринам относят
- A. гирудин
 - B. альтеплаза
 - C. надропарин
 - D. тиклопидин
 - E. варфарин
20. Назовите препарат применяемый для тромболитической терапии при инфаркте миокарда
- A. анальгин
 - B. баралгин
 - C. морфин
 - D. альтеплаза
 - E. клопидогрель
21. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда проводится с целью
- A. уменьшения боли
 - B. нормализации АД
 - C. повышения АД
 - D. ограничения зоны некроза
 - E. профилактики аритмий
22. Механизм дезагрегационного действия аспирина связан с
- A. угнетение выработки тромбоксана A_2
 - B. увеличение синтеза простаглицлина
 - C. блокада фактора Виллебранда
 - D. нарушение синтеза АДФ
 - E. блокада фосфодиэстеразы
23. Механизм действия пентоксифиллина проявляется в блокаде

- A. циклооксигеназы
 - B. фосфодиэстеразы
 - C. аденозиндезаминазы
 - D. гликопротеиновых рецепторов
 - E. простагландинсинтетазы
24. К побочным эффектам гепарина относятся все, кроме
- A. аллергические реакции
 - B. алопеция
 - C. артериальная гипотензия
 - D. кровотечение
 - E. легочный фиброз
25. Укажите основной фармакодинамический эффект аминокaproновой кислоты
- A. понижение свертываемости крови
 - B. активация фибринолиза
 - C. угнетение фибринолиза
 - D. нарушение синтеза АДФ
 - E. снижение агрегации тромбоцитов
26. Какие побочные эффекты гепарина вы знаете
- A. гипертензия, тахикардия
 - B. кровотечение, синдром «рикошета»
 - C. экстрасистолия, WPW синдром
 - D. ксантопсии, психоз
 - E. AV блокада, брадикардия
27. К какой группе антитромботических средств относится ривораксабан
- A. антикоагулянты прямого действия
 - B. антикоагулянты непрямого действия
 - C. прокоагулянты
 - D. антиагреганты
 - E. тромболитики
28. Назовите группу препаратов, которые угнетают агрегацию тромбоцитов
- A. антикоагулянты прямого действия
 - B. антиагреганты
 - C. антикоагулянты непрямого действия
 - D. прокоагулянты
 - E. тромболитики
29. Механизм действия дипиридамола заключается в ингибирование

- A. циклооксигеназа
- B. эпоксид-К-редуктаза
- C. аденозиндезаминаза
- D. простагландинсинтетаза
- E. фосфолипаза

30. В каких дозах ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов

- A. 30-75 мг
- B. 75-180 мг
- C. 300-500 мг
- D. 500 мг
- E. 1000 мг