

Полтавський державний медичний університет

**Кафедра фармакології, клінічної
фармакології та фармації**

Тема лекції:

**Фармакологія засобів, що
впливають на систему крові:
коагулянти, антикоагулянти,
фібринолітичні препарати,
інгібітори фібринолізу**

Лектор:

**завідувач кафедри фармакології, клінічної
фармакології та фармації
д. мед. н. Луценко Р.В.**

Полтава

СИСТЕМА ЗГОРТАННЯ КРОВІ

I фаза - фактори III – XII } Ca^{2+}
5-6 хв - тромбопластини }

↓
Утворення протромбінази

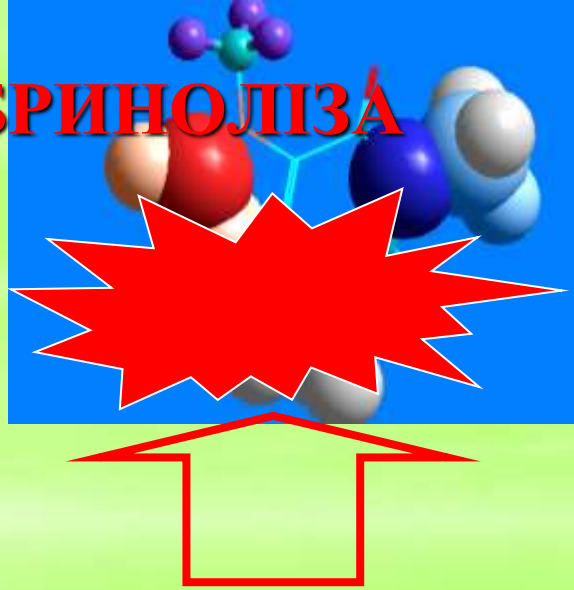
II фаза протромбін → тромбін
20 хв Ca^{2+}

III фаза фібриноген → фібрин
1-2 хв ретракція → (мономер)
(полімер)

↓
Утворення
ТРОМБА

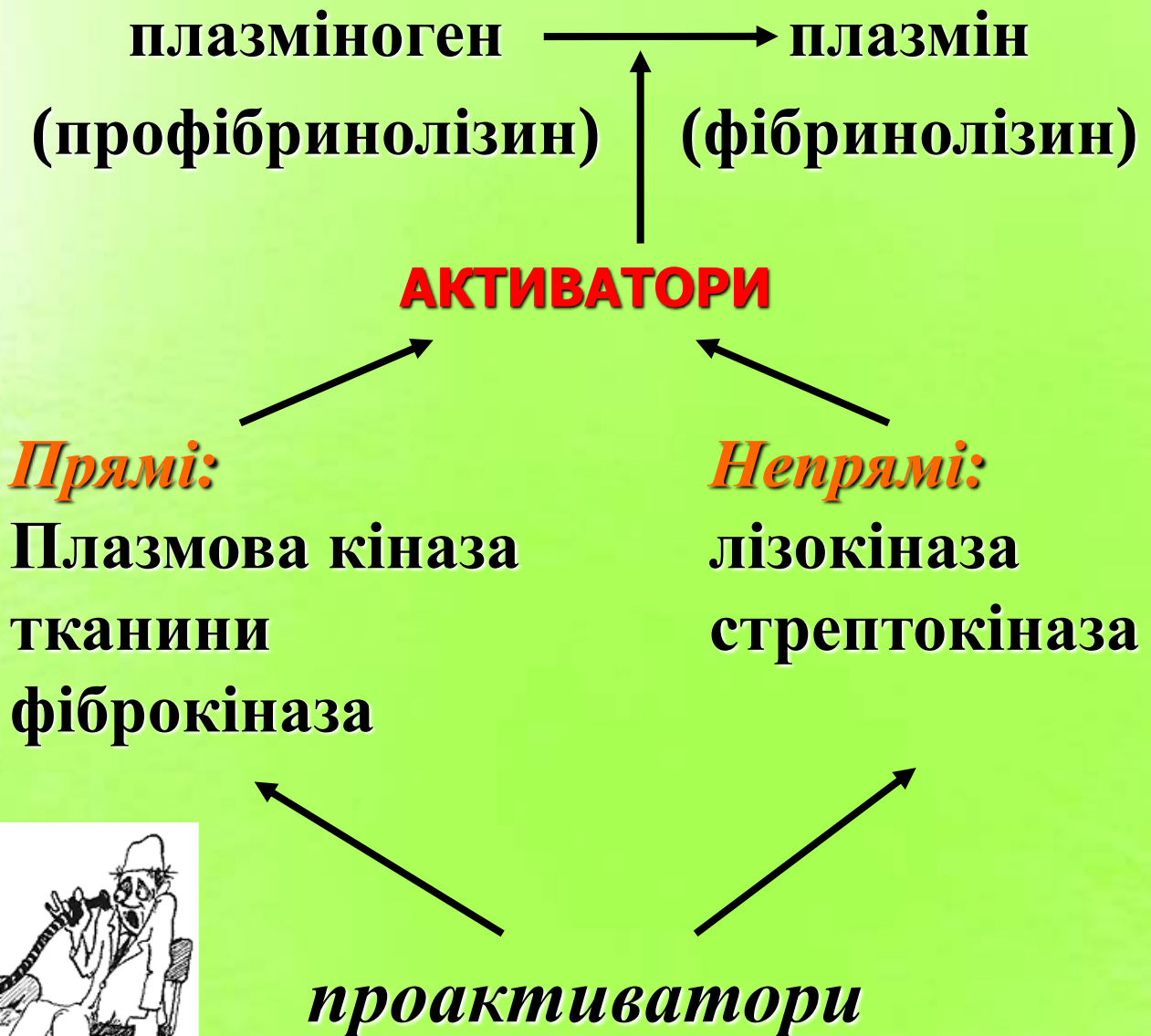


СИСТЕМА ФІБРИНОЛІЗА



ТРОМБ

ЛІЗИС ТРОМБА



I. ЗАСОБИ, що застосовуються при КРОВОТЕЧАХ:

1. Прокоагулянти :

- А) прямої дії:** тромбін, фібриноген, кальцію хлорид, кальцію глюконат, кальцію добезилат, етамзілат, протамін сульфат, ептаког альфа, кріопреципітат;
- Б) непрямой дії:** вікасол (синтетичний аналог Vit K), десмопрессин.

2. Інгібітори фібринолізу:

- А) прямої дії:** апротинін, контрикал;
- Б) непрямой дії:** амінокапронова кислота, амбен, кислота транексамова.

II. ЗАСОБИ застосовуються при тромбозі:

1. Антикоагулянти:

- А) прямої дії:** гепарин, фраксипарин;
- Б) непрямой дії:** фенілін, варфарин, синкумар.

2. Фібринолітики:

- А) прямої дії:** фібринолізин;
- Б) непрямой дії:** стрептоліаза, альтеплаза.

Антиагреганти:

1. Інгібітори ЦОГ-1:

ацетилсаліцилова кислота (аспірин),
індобуфен, трифлюзал.

2. Антагоністи рецепторів АДФ P2RY12:

клопідогрель, празугрел, тіклодіпін.

Оборотні антагоністи цього рецептора
(кангрелор).

3. Активатори ГП IIb/IIIa

(абциксімаб, ептифібатид, тирофібан)—в/в.
(ксимелофібан, орбофібан, сибрафібан,
лотрафібан та ін.) — перорально.

4. Інгібітори фосфодіестерази:

Дипіридамол, трифлюзал, вінпоцетин,
пентоксіфілін.

5. Інгібітори протеаз-активних рецепторів тромбіна PAR:

Ворапаксар.

6. Інгібітори рецептора TXA2/PGH2:

Іфетробан, суфотробан.

ТРОМБІН

Є природним компонентом системи згортання крові.

В організмі утворюється з протромбіну. **Тромбін** бере участь у перетворенні фібриногену в фібрин з якого складається тромб.

Розчин тромбіну застосовують тільки місцево, змочують марлеві тампони і прикладають до поверхонь, що кровоточать. Також тромбін застосовують при капілярних кровотежах, з паренхіматозних органів (операції на нирках, печінці).

Входить до складу гемостатичних губок, які широко використовуються в побуті.

Протипоказання: вводити в вену і в м'яз неприпустимо.

ФІБРИНОГЕН

Є природним компонентом системи згортання крові

Фібриноген під дією тромбіну переходить у фібрин і забезпечує утворення згустку.

Розчин **фібриногену** вводять внутрішньовенно крапельно, розчиняють перед введенням в воді для ін'єкцій.

Показання: кровотечі в хірургічній, онкологічній практиці, гіпотафібріногенемія, захворювання крові, захворювання печінки.

Протипоказання: інфаркт міокарда, підвищення згортання крові, тромбози.

КАЛЬЦІЙ ХЛОРИД

Механізм гемостатичної дії іонів кальцію:

- ✓ підвищує адгезію тромбоцитів;
- ✓ підвищує надходження тканинного тромбопластину в кров;
- ✓ активує всі фактори згортання крові;
- ✓ прискорює всі три фази згортання крові.

Показання:

- ✓ всі види кровотеч;
- ✓ переливання донорської крові (5 мл кальцію хлориду на 250 мл крові при переливанні 2 і більше літрів крові);
- ✓ тривала іммобілізація при травмах;
- ✓ спазмофілія, тетанія, гіпокальціємія.

Побічна дія:

- ✓ відчуття жару на шкірі та порожнині рота;
- ✓ при екстравазії, п/ш і в/м введенні некроз тканин.

Допомога: Обколоти місце 3-5 мл 10% натрію сульфату або 4-5% розчином натрію гідрокарбонату або анестезія.

КАЛЬЦІЙ ГЛЮКОНАТ } табл., ампл. в/в, в/м
КАЛЬЦІЙ ДОБЕЗІЛАТ }



ЕТАМЗИЛАТ

Механізм дії: гемостатичний ефект пов'язаний, з активацією формування тромбопластину і стимуляцією утворення III фактора згортання крові.

Фармакодинаміка:

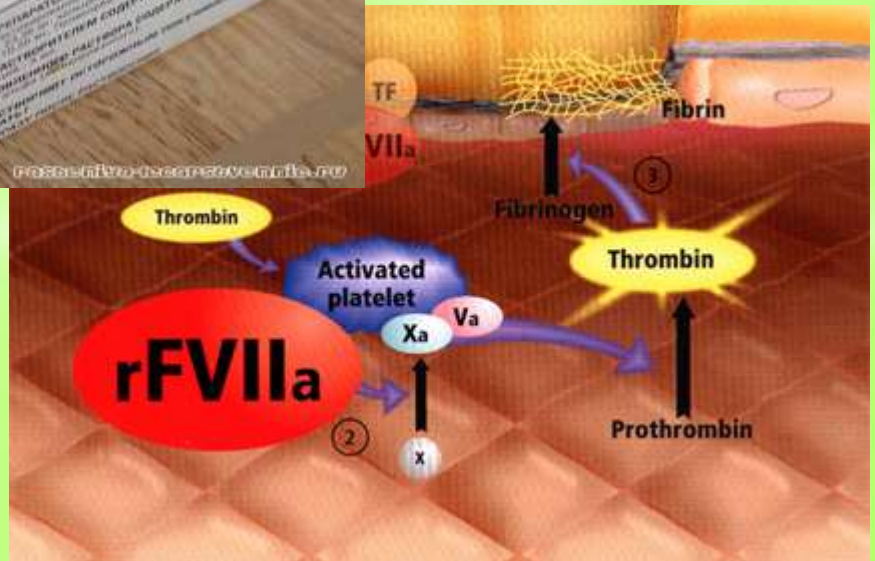
- збільшує утворення в стінках капілярів мукополісахаридів великої молекулярної маси;
- підвищує стійкість капілярів;
- нормалізує проникність капілярів;
- покращує мікроциркуляцію;
- надає гемостатичну дію;
- нормалізує адгезію тромбоцитів;
- не впливає на протромбіновий час;
- не володіє гіперкоагуляційними властивостями;
- не сприяє утворенню тромбів.

Показання: профілактика і зупинка капілярних кровотеч, геморагічні діатези.

Протипоказаний при тромбозах і емболії та при передозуванні антикоагулянтів.



ЕПТАКОГ-АЛЬФА



• Фармакологічна дія:

- рекомбінантний фактор згортання крові **VII a**;
- безпосередньо, незалежно від тканинного фактора, **активує** фактор **X** на поверхні активованих тромбоцитів у зоні кровотечі;
- це призводить до утворення з протромбіну тромбіну;
- посилює місцеве утворення фактора **Xa**, тромбіну і фібрину;
- діє **«в обхід»** системи коагуляційного каскаду;
- діє тільки в місці пошкодження і не викликає системну активацію процесу згортання крові.



ЕПТАКОГ-АЛЬФА

Показання:

- Кровотечі.
- При операціях у хворих зі спадковою або набутою гемофілією з інгібіторами до фактору згортання **VIII** і фактору згортання **IX**; спадковий дефіцит фактора **VII**.

Побічна дія:

Озноб, головний біль, нудота, блювота, слабкість, підвищене потовиділення, зміна артеріального тиску, почервоніння і свербіж шкіри, ниркова недостатність, атаксія, порушення функції печінки, порушення мозкового кровообігу, тахікардія, тромбофлебіт, тромбоемболія легеневої артерії, ДВС-синдром.



КРІОПРЕЦИПІТАТ

Міжнародна назва: **фактор згортання крові VIII**
(Coagulation Factor VIII)

ФАРМАКОДИНАМІКА:

Надає гемостатичну дію при підвищеній кровоточивості, що пов'язана зі зниженням активності антигемофільного глобуліну (фактора VIII), фактора Віллебранда і фібринстабілізуючого фактора.

Показання:

Профілактика і лікування гемофілії А, хворобі Віллебранда, кровотеч іншої етіології на тлі різкого зниження концентрації фактора VIII в плазмі.

Побічна дія: Парестезії слизової оболонки порожнини рота.

Озноб і гіпертермія (купіруються введенням препаратів Ca^{2+} і антигістамінних засобів),

Алергічні реакції, утворення антитіл до чинника згортання крові VIII.



ПРОТАМІНУ СУЛЬФАТ

Білкового походження,
отримують зі сперми риб
(лососевих).

Склад: аргінін, пролін, серин, аланін та інші
амінокислоти.

Фармакодинаміка: препарат викликає
специфічну противогеморагічну дію при
кровоточивості, що викликає гепарин.

Показання: Передозування гепарину.
*Застосовують 1 мг протаміну сульфату
нейтралізує приблизно 85 ОД гепарину.*

Вводять розчин протаміну сульфат
внутрішньовенно струменево або крапельно
під контролем згортання крові.

Побічна дія:

- алергічні реакції (по типу кропив'янки);
- при гіпергепаринемії може спостерігатися "парадоксальний" ефект - посилення кровоточивості.

Протипоказання:

- гіпотензія;
- тромбоцитопенія;
- недостатність кори наднирників.

ВІКАСОЛ



Vit K3

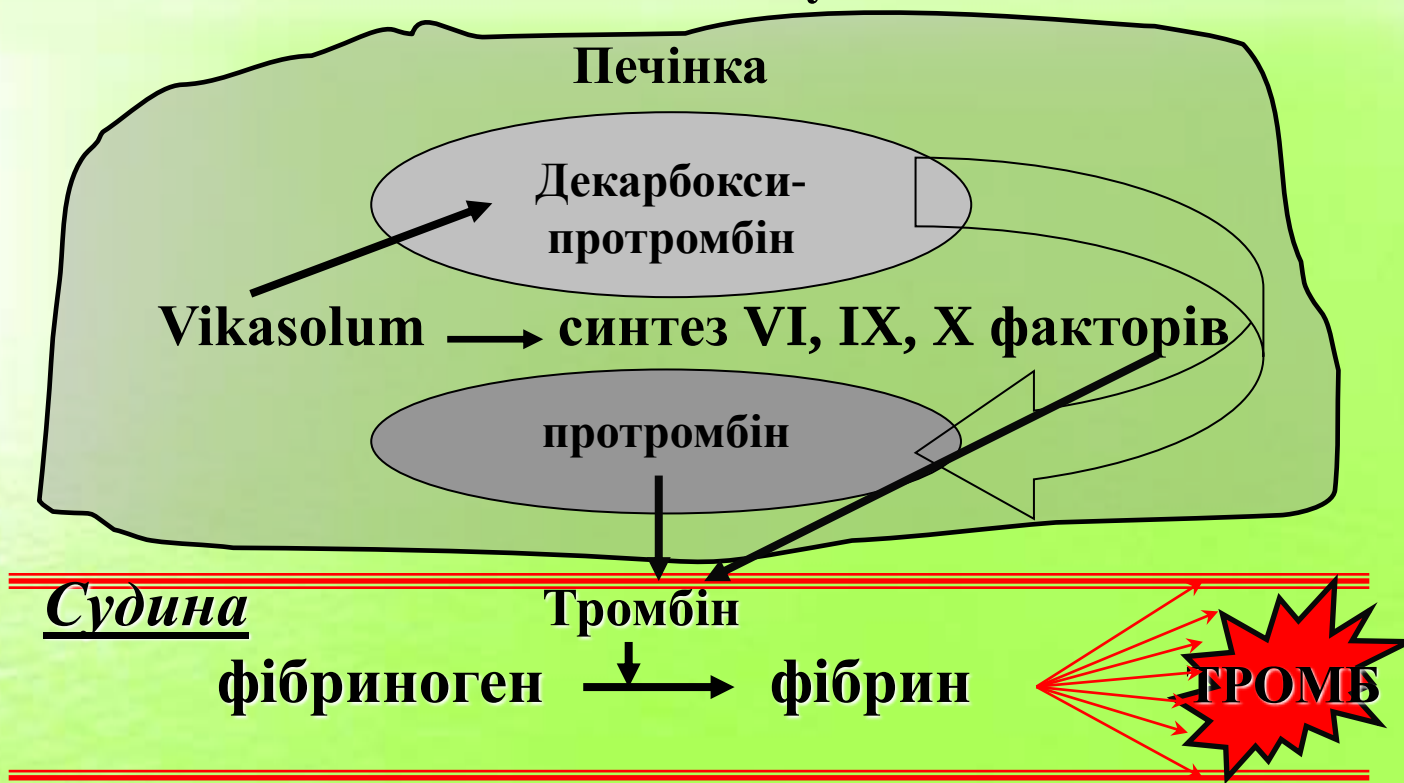
Vit K Sol. (розчинний) (в табл. и амп.)

Синтез в 1942 г. в Києві біохіміком Палладіним А.В.

У природі філохинони **Vit K₁** – рослинні,

Vit K₂ – тваринного походження.

Механізм дії вікасолу

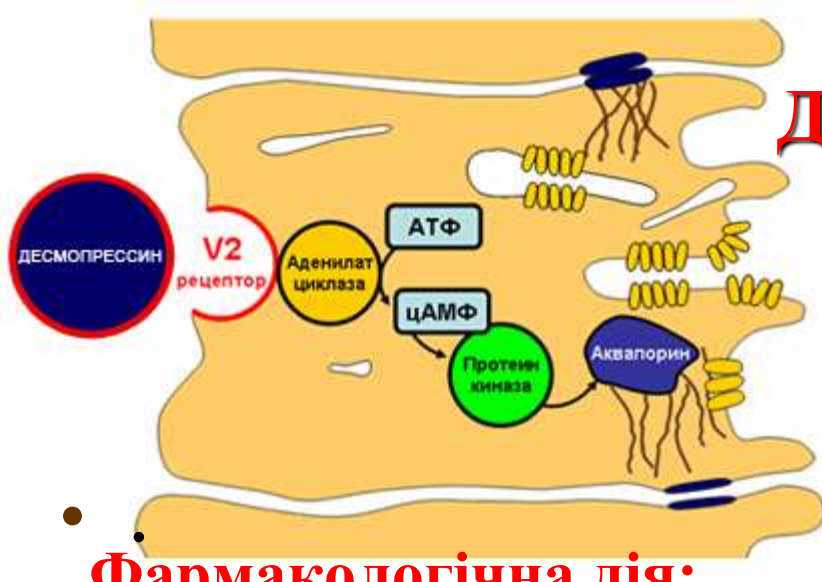


Показання: (ефект розвивається через 12-18 годин):

- профілактика і лікування кровотечі (хронічної);
- антагоніст непрямих антикоагулянтів (крок 1);
- гіповітаміноз віт К (гепатит, коліт);
- лікування антибіотиками, глюкокортикоїдами салицилатами, сульфоніламидами.

Побічна дія: тромбоз.

Протипоказання: недолік Г-6-ФДГ (гемоліз),



ДЕСМОПРЕССИН

синтетичний аналог
натурального
гормону задньої долі
гіпофізу вазопресину

Фармакологічна дія:

- має виражений антидіуретичний ефект;
- активує тільки **V2-рецептори** вазопресину, в епітелії звивистих каналців і широкій частині висхідної петлі Генле, що викликає розширення пор епітеліальних клітин нефрону і призводить до посилення реабсорбції води в кров'яне русло;
- стимулює активність VIII фактора згортання крові.

ПОКАЗАННЯ: нецукровий діабет, гостра поліурія, полідипсія після операції на гіпофізі, первинне нічне нетримання сечі, гемофілія А, хвороба Віллебранда (крім типу IIb), ніктурія.

ПОБІЧНА ДІЯ: головний біль, нудота, спастичний біль в животі, дісальгоменорея, припливи, зниження артеріального тиску, тахікардія, алергія, гіперемія та біль в місці ін'єкції.



ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛІЗУ

Контрікал - біопрепарат з легенів убойного скота, вводять в/в крапельно.

Механізм дії:

- в крові утворює неактивний комплекс з плазміногеном, з чим і пов'язане антифібринолітична дія;
- в тканинах інгібує активність протиолітичних ферментів (трипсину, хімотрипсину, калікреїну).

Показання:

- некроз, флегмона, сепсис, ЧМТ, шок, опіки, панкреатит, ДВС - синдром II-III стадии.

Побічна дія:

тромбофлебіт, алергічні реакції, нудота, блювання

АПРОТИНІН

- антиферментний препарат;
- полівалентний інгібітор протеаз;
- виявляє антипротеолітичну;
- антифібринолітичну і гемостатичну дію;
- інактивує: трипсин, хімотрипсин, кініногеназу, калікреїн;
- надає гемостатичну дію при коагулопатіях;
- інгібує вивільнення прозапальних цитокінів і підтримує гомеостаз глікопротеїнів;
- зменшує втрату глікопротеїнів Іb, ІІb, ІІІa тромбоцитами і перешкоджає експресії прозапальних адгезивних глікопротеїнів гранулоцитами.

Показання:

панкреатит, панкреонекроз, кровотечі операції на передміхуровій залозі, легенях, відкритому серці з використання апаратів штучного кровообігу, пологи, шок, післяопераційний паротит.

Побічна дія:

артеріальна гіпотензія і / або тахікардія, алергічні реакції, психотичні реакції, галюцинації, сплутаність свідомості. При швидкому введенні - нудота, блювання.

Місцеві реакції: тромбофлебіт.

АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА

(Антифібринолітичний препарат)

Механізм дії: конкурує з профібринолізином за фермент активатор в місці розташування лізину за рахунок структурної аналогії з лізином.

Ефекти:

- антифібринолітичний;
- гемостатический;
- антиалергічний;
- протишоковий;
- антитоксичний.



Показання:

- при підготовка до операцій хворих на гемофілію;
- операції на передміхуровій залозі;
- операції в гінекології;
- лікування кровотеч, сепсис.

Побічна дія:

- запаморочення;
- нудота;
- пронос;
- зниження артеріального тиску.

ТРАНЕКСАМОВА КИСЛОТА

•Фармакологічна дія:

- антифібринолітична, протиалергічна, протизапальна;
- конкурентно інгібує активатор плазміногену, в більш високих концентраціях - зв'язує плазмин;
- подовжує тромбіновий час;
- гальмує утворення кінінів та інших пептидів, що беруть участь в запальних і алергічних реакціях.

Показання:

кровотечі, обумовлені підвищенням фібринолізмом, гемофілія, геморагічні ускладнення, тромбоцитопенічна пурпура, апластична анемія, лейкоз, ангіна, ларінгофарінгіт, екзема, алергії.

Побічна дія:

диспептичні явища, запаморочення, слабкість, сонливість, тахікардія, біль у грудній клітці, гіпотензія (при швидкому в / в введенні), порушення колірного зору, шкірні алергічні реакції.

ГЕПАРИН

Фармакодинаміка: активний in vivo і in vitro;

- антикоагулянт прямої дії;
 - гальмує всі фази згортання крові;
 - гальмує агрегацію і аглютинацію тромбоцитів;
 - активує плазмовий інгібітор протеаз
- антитромбін III**, прискорює його дію;
- інгібує тромбін (II), калікреїн, проакцелерін (V), фактор Крістман (IX), фактор Стюарта-Пауера (X), фактор Хагемана (XII), ФСФ (XIII) фактори згортання;
 - стимулює фібриноліз;
 - знижує вміст холестерину і ліпідів у крові;
 - знижує артеріальний тиск, підвищує діурез;
 - імунодепресивна, протизапальна, антигістамінна дія;
 - гіпотензивна, покращує мікроциркуляцію.

Показання: тромбози, інфаркт міокарда, тромбофлебіт, ДВС-синдром.

Побічні дії: алергічна реакція, кровотечі, гематурія.

Антагоніст гепарину - протаміну сульфату

(У них механізм фізико-хімічного антагонізму білок + білок = неактивний комплекс)

Протипоказання: захворювання крові, важкі захворювання печінки, нирок, виразкова хвороба шлунка, анемії.

ФРАКСИПАРИН

- **Фармакологічна дія:**

Низькомолекулярний гепарин з молекулярної масою 4000 - 5000.

Виявляє антитромботичну дію.

Разом з **антитромбіном III** інгібує фактор Ха і менш активно фактор IIa.

Підсилює блокувальний вплив **антитромбіну III** на фактор Ха, який активує перехід протромбіну в тромбін.

На відміну від гепарину діє триваліше і значно рідше викликає побічні реакції.

- **ПОКАЗАННЯ:**

- профілактика тромбоемболічних ускладнень в загальній хірургії, онкології і ортопедії, у хворих з високим ризиком розвитку тромбоемболії;
- гемодіаліз;
- тромбози і тромбоемболії;
- нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда.

- **Побічна дія:**

Кровотечі, тромбоцитопенія, крововиливи, алергічні реакції (лихоманка, висип, бронхіальна астма), нудота, блювота, гематома і некроз в місці введення.

ФЕНИЛІН	(8 - 10 годин)
ВАРФАРИН	(4 – 5 днів)
СИНКУМАР	(36 - 48 годин)

Препарати ефективні тільки *in vivo*, приміняють ентерально. Ефект розвивається через 1-2 дні та зберігається 2-4 дні препарати **акумулюють**.

Механізм дії:

блокує відновлення K_1 -оксиду в активну гідрохінонову форму KN_2 , що пригнічує γ -карбоксилювання глютамінових залишків II, VII, IX, X факторів згортання крові.

Ефективність препаратів контролюють за протромбінним індексом, якщо він менше 40-50 % - препарати відмінюють.

Показання: профілактика та лікування тромбозів, емболій, інфаркта міокарда, тромбофлебіт, стенокардія.

Побічна дія: кровотечі, крововиливи, диспептичні явища, алергія, пригнічення функції печінки.

ФІБРИНОЛІТИКИ

Фібринолізин

Фібринолітики прямої дії (отримують з донорської крові). Безпосередньо розчиняє фібрин тромбу зовні.

Побічні дії: озноб, підвищення температури, алергія, кровотечі.

Стрептоліаза

Продукують β -гемолітичні стрептококи.

Фармакодинаміка:

Активує фізіологічну систему фібринолізу. Взаємодіє з профібринолізином, утворює активний фібринолітичний комплекс і стимулює перехід профібринолізину в фібринолізин.

Показання: інфаркт міокарда, тромбози, емболії, тромбофлебіт.

Препарат ефективний при свіжих тромбах, до 3-х діб, краще здійснює лізис венозних тромбів.

Тривалість дії - кілька годин. Чим раніше розпочато лікування, тим краще ефект.

Побічні дії: кровотечі, гіпотензія, алергічні реакції.

Фібринолітики тривалої дії – стрептодеказа, аналог стрептоліаза, тривалість дії - до 3-х діб.

АЛЬТЕПЛАЗА

Глікопротеїд. Препарат
людського тканинного
активатора плазміногена.

Механізм дії:

безпосередньо активує
плазміноген і сприяє переходу
його в плазмін. Активується
при взаємодії з фібрином і
розчиняє фібриновий тромб.

Показання: тромбози, інфаркт
міокарда.

Побічна дія: аритмії при інфаркті
міокарда.

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (аспірин)

Препарат зменшує агрегацію тромбоцитів.
Є антагоністом вітаміна К



МЕХАНІЗМ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ДІЇ



Показання:

- попереджає артеріальні тромбози
- зменшує агрегацію тромбоцитів (покриває мікроциркуляцію)

Добова доза як антиагреганта 0,1-0,3

Побічна дія:

Ульцерогенна дія на ШКТ

АСПІРИН викликає гемоліз еритроцитів при недостатності Г-6-ФДГ

ДИПІРИДАМОЛ (курантил)

Фармакодинаміка:

Препарат пригнічує

фосфодіестеразу і сприяє накопленню в тромбоцитах цАМФ, що призводить до зменшення виходу з них тромбоксану A_2 , серотоніну, АДФ (факторів агрегації та адгезії тромбоцитів).

- **Інгібує аденозиндезаміназу**

(підвищує рівень аденозину і простацикліну в еритроцитах та тромбоцитах, що призводить до розширення судин і зниженню агрегації тромбоцитів).

- **Побічна дія:** "stil-sindrom" – синдром обкрадання, особливо на фоні атеросклероза.

ТИКЛОПІДИН

антиагрегант, що перевищує за дією ацетилсаліцилову кислоту.

Механізм дії: пригнічує агрегацію і адгезію тромбоцитів і еритроцитів, викликає дезагрегацію, стимулює утворення **простагландинів E1 і D2** і **простацикліну**, знижує в'язкість крові, покращує мікроциркуляцію.

Показання: профілактика тромбозів при ІХС, атеросклерозі, церебросклерозі, цукровому діабеті.

Побічна дія: пронос, біль в області шлунка, алергія, запаморочення, жовтяниця, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз.

Протипоказання: кровотечі, при загостренні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, гострий геморагічний інсульт, захворювання печінки, вагітність.

Клопідогрель

- селективно інгібує зв'язування АДФ з рецепторами тромбоцитів, **активацію комплексу глікопротеїнів GPIIb/IIIa**. Пригнічує агрегацію тромбоцитів, спричинену іншими агоністами, шляхом блокади підвищення активності тромбоцитів вивільненням аденозин фосфатів.

• Препарат не впливає на активність фосфодіестерази.

Клопідогрель необоротно змінює АДФ-рецептори тромбоцитів до 7 днів.

ПОКАЗАННЯ:

профілактика інфарктів та інсультів в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

ПОБІЧНА ДІЯ:

З боку системи згортання крові: шлунково-кишкові кровотечі, геморагічний інсульт.

- З боку системи кровотворення: лейкопенія, тромбоцитопенія.
- З боку травної системи: болі в животі, диспепсія, запор, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, шкірні висипання.

КРОК - 1

- Дитина 8 років готувалася до тонзилектомії. Аналіз крові показав, що час згортання збільшено (до 7 хвилин). Який препарат за 5 днів до операції слід включити до комплексу лікарських засобів підготовчого періоду в першу чергу?

А. Вікасол
В. Кальцію хлорид
С. Амінокапронову кислоту
Д. Фібриноген
Е. Дицинон



- Хворому, який переніс інфаркт міокарда, призначена ацетилсаліцилова кислота по 75 мг щоденно. З якою метою призначено препарат?

А. Зменшення агрегації тромбоцитів
В. Зменшення запалення
С. Зменшення болю
Д. Зниження температури
Е. Розширення коронарних судин

- 1. Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й., Годован В.В., Н.О. Горчакова, Казак Л.І., Кава Т.В., Г.Ю. Островська, Т.А. Петрова, М.М. Рябушко. – Фармакологія: підручник для студ. стомат. ф-тів вищих мед. навч. закладів (2-е вид.). - Вінниця «Нова книга», 2014.- 432с.;
- 2. Фармакологія: підручник для студ.мед.ф-тів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред.. проф. І.С. Чекмана. – Вид.4-тє. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 784 с.
- 3. Фармакологія: практикум Бобирьов В.М., Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О. [та ін.]. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 352 с.
- 4. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну систему: навчально-методичний посібник / співав. Е.Г. Колот, Н.М. Дев'яткіна. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. 150с.
- 5. Бобирьов В.М. Фармакологія в кросвордах: навчальний посібник / В.М. Бобирьов, Е.Г. Колот, С.Ю. Чечотіна, Т.О.Дев'яткіна. – Полтава, 2018. – 150 с.
- 6. 7. V.Bobyrov. Pharmacology : textbook / V.Bobyrov, T.Devyatkina, O.Vazhnicha, V.Khristyuk. 3rd ed ., updated. Vinnitsia : Nova Knyha, 2018. 552 p.
- 8. V. Bobyrov. Pharmacology : textbook / V.Bobyrov, T.Devyatkina, O.Vazhnicha, V.Khristyuk. 3rd ed ., updated. Vinnitsya : Nova Knyha, 2015. 520 p. : il.
- 9. Bases of Bioethics and Biosafety: study guide for stud.of higher med.est/ V.M.Bobyrov, O.M.Vazhnicha, T.O.Devyatkina. 2nd ed ., stereotype. Vinnytsia: Novca Knyha, 2019. 248p.

Дякую за увагу!

