

## СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания.....	5
Список сокращений и условных обозначений .....	6
История фармакологии.....	8
Краткий очерк развития фармакологии в России .....	12
1. Фармакодинамика.....	16
2. Фармакокинетика .....	24
Всасывание и распределение лекарственных средств .....	24
Метаболизм лекарственных веществ.....	26
Выведение лекарственных веществ.....	28
3. Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему .....	34
3.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики).....	34
4. Лекарственные средства, влияющие на вегетативную нервную систему.....	40
4.1. Лекарственные средства, влияющие на парасимпатическую нервную систему .....	40
4.2. Лекарственные средства, влияющие на симпатическую нервную систему .....	50
5. Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему.....	60
5.1. Принципы фармакологической регуляции функций ЦНС.....	60
5.2. Средства для наркоза .....	62
5.3. Анальгетики центрального действия.....	68
5.4. Анксиолитические и снотворные лекарственные средства.....	74
5.5. Противозипептические средства.....	80
5.6. Противопаркинсонические лекарственные средства.....	88
5.7. Антипсихотические лекарственные средства (нейролептики).....	94
5.8. Лекарственные средства, применяемые при аффективных состояниях (антидепрессанты).....	98
6. Лекарственные средства, влияющие на органы дыхания .....	106
6.1. Противокашлевые и отхаркивающие средства.....	106
6.2. Лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы .....	110
7. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему .....	120
7.1. Антигипертензивные лекарственные средства .....	120
7.2. Средства, применяемые при ишемической болезни сердца (антиангинальные средства) .....	132
7.3. Средства, применяемые при нарушениях сердечного ритма.....	143
7.4. Средства, применяемые при сердечной недостаточности.....	154
7.5. Гиполипидемические средства .....	164
8. Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови .	174
Средства, понижающие агрегацию тромбоцитов.....	176
Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты).....	180
Фибринолитические (тромболитические) средства.....	185
Антифибринолитические средства.....	187
9. Мочегонные средства .....	188
Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев .....	188
Калийсберегающие диуретики .....	191
Осмотические мочегонные средства.....	192
Метилксантины.....	193
10. Лекарственные средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт .....	194
10.1. Средства, влияющие на аппетит .....	194
10.2. Противорвотные средства.....	198
10.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения язвы желудка .....	202
10.4. Лекарственные средства, влияющие на моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта.....	208

11. Гормональные лекарственные средства и их антагонисты .....	218
Общие принципы фармакологической коррекции эндокринных заболеваний .....	218
11.1. Лекарственные средства гормонов гипоталамуса и гипофиза, их аналоги и антагонисты .....	220
11.2. Лекарственные средства, регулирующие функции щитовидной железы .....	227
12. Лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете.....	234
Препараты инсулина.....	236
Синтетические противодиабетические средства.....	237
13. Лекарственные средства стероидной структуры.....	242
13.1. Лекарственные средства гормонов коры надпочечников .....	242
13.2. Контрацептивные препараты .....	246
14. Лекарственные средства, влияющие на тонус и сократительную активность матки .....	254
Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия .....	254
Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия .....	258
15. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства .....	260
Противоревматоидные средства .....	264
Противоподагрические средства .....	266
16. Иммунодепрессанты.....	268
Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) .....	272
17. Химиотерапевтические средства. Антибиотики .....	274
17.1. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки.....	277
17.2. Антибиотики, нарушающие синтез белков .....	290
17.3. Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны.....	301
17.4. Антибиотики, нарушающие синтез РНК .....	302
18. Противовирусные средства.....	304
Ингибиторы адсорбции и проникновения вируса в клетку .....	306
Ингибиторы депротенизации вируса .....	308
Ингибиторы репликации вирусного генома .....	310
Ингибиторы вирусных протеаз (ингибиторы созревания вирусов).....	314
Ингибиторы высвобождения вируса из клетки .....	314
Противовирусные средства с различными механизмами действия.....	315
19. Противоглистные средства.....	316
Средства, применяемые при нематодозах.....	318
Средства, применяемые при цестодозах .....	320
20. Антипротозойные средства.....	322
Противоамебийные средства .....	322
Препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза, трихомониоза и других протозойных инфекций .....	326
21. Противогрибковые средства.....	332
22. Лекарственные средства, применяемые при злокачественных опухолях (противоопухолевые средства).....	336
Виды противоопухолевой терапии.....	336
Клеточный цикл .....	336
Комбинирование противоопухолевых средств.....	336
Резистентность опухолевых клеток к лекарственным препаратам .....	338
Классификация противоопухолевых средств.....	338
Алкилирующие средства.....	338
Антиметаболиты.....	340
Противоопухолевые антибиотики .....	342
Гормоны и антагонисты гормонов .....	343
Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты.....	344
Противоопухолевые препараты других групп.....	345

## 8. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Основными функциями системы гемостаза являются (I) поддержание жидкого состояния крови в интактной системе кровообращения, что необходимо для нормального кровоснабжения органов и тканей; (II) обеспечение остановки кровотечения при повреждении сосудистой стенки.

Остановка кровотечения (гемостаз: от греч. *hemo* — кровь, *stasis* — остановка) достигается при участии нескольких механизмов. После повреждения сосудистой стенки возникает спазм сосудов. Эта немедленная реакция на травму может остановить кровотечение только при незначительных повреждениях мелких сосудов. В основном остановка кровотечения достигается благодаря образованию тромбов, которые препятствуют кровопотере, закрывая место повреждения. Такое локальное образование тромбов (гемостатических пробок) при повреждениях сосудов является защитной реакцией. Однако при определенных условиях тромбы образуются внутри сосудов, закрывая их просвет и препятствуя нормальному кровотоку. Внутрисосудистое образование тромбов может происходить при патологических изменениях эндотелия сосудов, включая его повреждения, связанные с атеросклерозом, повышением артериального давления или другими факторами. Причиной образования тромбов могут быть также аномальные изменения кровотока (например, снижение его скорости) или врожденная/приобретенная недостаточность некоторых белков, препятствующих тромбообразованию. Тромбообразование происходит при участии двух основных процессов: агрегации тромбоцитов и свертывания крови (гемокоагуляции).

**Агрегация тромбоцитов** — это объединение тромбоцитов в конгломераты (агрегаты) различной величины и плотности. Этот процесс инициируется при повреждении сосудистой стенки как внешними факторами, так и содержащимися в тромбоците биологически активными веществами. В месте повреждения тромбоциты связываются с коллагеном и другими белками субэндотелиального слоя сосудистой стенки непосредственно или посредством фактора Виллебранда (адгезия тромбоцитов). Это вызывает активацию тромбоцитов (рис. 8.1). В результате активации сами тромбоциты становятся источниками биологически активных веществ

[серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), производное арахидоновой кислоты тромбоксан  $A_2$ ], стимулирующих агрегацию, которые высвобождаются в кровоток. Тромбин, локально образующийся в процессе свертывания крови, также индуцирует агрегацию тромбоцитов. Кроме того, индукторами агрегации являются катехоламины, фактор активации тромбоцитов и некоторые другие эндогенные вещества.

Агрегации тромбоцитов препятствуют производное арахидоновой кислоты простагландин и эндотелиальный релаксирующий фактор, которые образуются клетками эндотелия сосудов и высвобождаются в кровоток. При повреждении эндотелиальных клеток синтез этих веществ снижается, и на таком фоне доминирует действие веществ, стимулирующих агрегацию. В результате тромбоциты объединяются в агрегаты, из которых формируется тромбоцитарный тромб. Тромбоцитарный тромб становится более прочным благодаря нитям фибрина, который образуется в процессе **свертывания крови** — преобразования растворимого фибриногена в фибрин. Этот процесс обеспечивается последовательной активацией факторов свертывания крови, представляющих собой сериновые протеазы. Эти факторы свертывания синтезируются в печени и циркулируют в крови в неактивной форме. Однако при определенных условиях происходит цепная активация каскада факторов свертывания крови, конечная цель которого — активация из протромбина фермента тромбина, который превращает фибриноген в фибрин, образующий нити при полимеризации.

Практическое значение имеют следующие группы средств, влияющих на тромбообразование.

- Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).
- Средства, влияющие на свертывание крови:
  - средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты);
  - средства, повышающие свертывание крови (гемостатики).
- Средства, влияющие на фибринолиз:
  - фибринолитические (тромболитические) средства;
  - антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза).

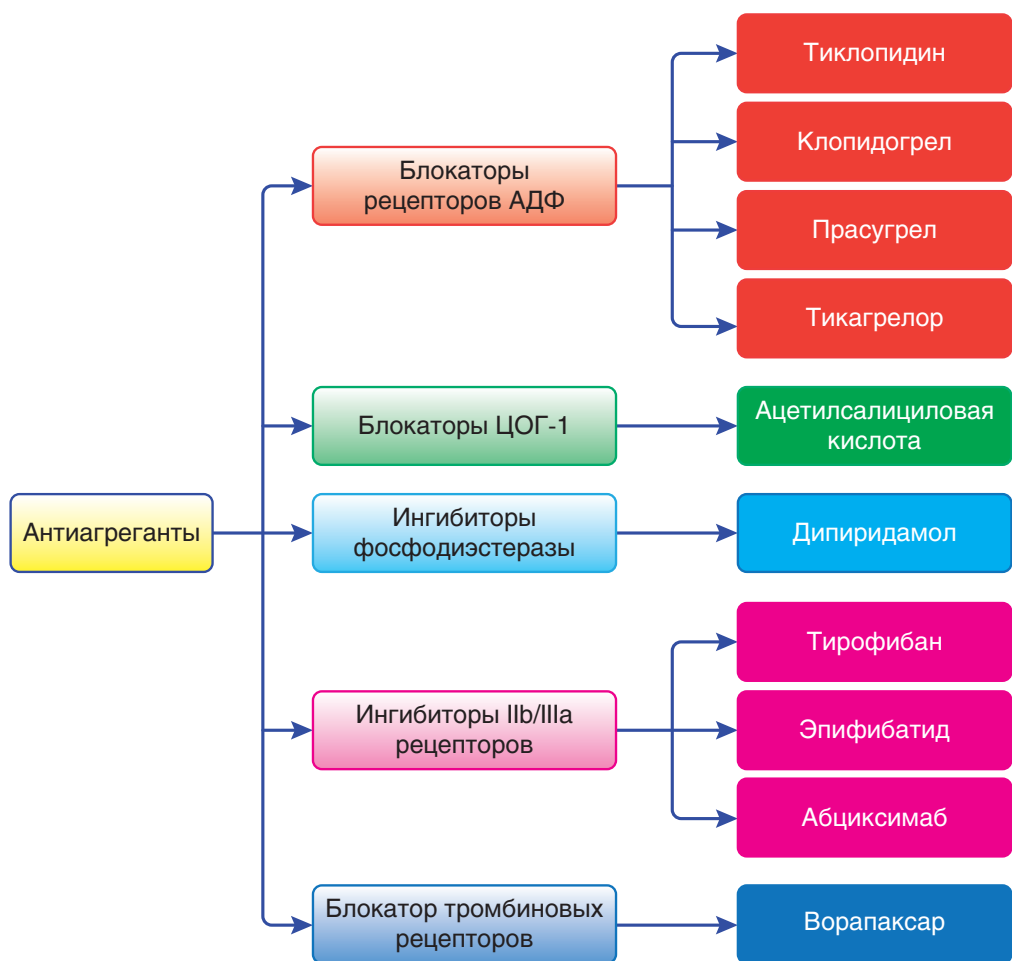


Рис. 8.1. Классификация средств, влияющих на свертываемость крови

## СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Основная направленность действия современных антиагрегантов связана с устранением влияния тромбосана  $A_2$  и АДФ, а также с блокадой связывающихся с фибриногеном гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов (рис. 8.2).

Выделяют следующие группы средств, снижающих агрегацию тромбоцитов.

- Блокаторы синтеза тромбосана  $A_2$ :
  - ингибиторы циклооксигеназы: ацетилсалициловая кислота.
- Блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитов:
  - клопидогрел;
  - тиклопидин;
  - прасугрел;
  - тикагрелор.
- Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов:
  - дипиридамол;
  - пентоксифиллин.
- Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — эптифибатид:
  - моноклональные антитела: абциксимаб;
  - синтетические блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa — эптифибатид;
  - тирофибан.
- Антагонист тромбиновых рецепторов:
  - ворапаксар<sup>®</sup>.

Антиагрегантное действие **ацетилсалициловой кислоты** связывают с ее ингибирующим влиянием на активность циклооксигеназы-1 в тромбоцитах, в результате чего нарушается синтез тромбосана  $A_2$ .

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу, нарушая образование из арахидоновой кислоты циклических эндопероксидов — предшественников тромбосана  $A_2$  в тромбоцитах и простагландинов в клетках эндотелия сосудов. Таким образом, под действием ацетилсалициловой кислоты уменьшается как синтез тромбосана  $A_2$  в тромбоцитах, так и синтез простаглина в эндотелиальных клетках сосудов (см. рис. 8.2). Однако тромбоциты — это фрагменты мегакариоцитов костного мозга, не имеющие ядра и, следовательно, не способные синтезировать белки, в том числе циклооксигеназу. Поэтому необратимое ингибирование этого фермента ацетилсалициловой кислотой нарушает синтез тромбосана  $A_2$  на протяжении всей жизни тромбоцита, т.е. в течение 7–10 дней. Вследствие образования новых тромбоцитов, содержащих активную циклооксигеназу, эффективные тромбоциты постепенно будут появляться в кровотоке.

В то же время в клетках эндотелия сосудов (где из арахидоновой кислоты образуется простаглицин) происходит ресинтез циклооксигеназы, и активность этого фермента восстанавливается уже через несколько часов после приема ацетилсалициловой кислоты. В качестве антиагреганта ацетилсалициловую кислоту используют: при нестабильной стенокардии; для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбозов периферических сосудов; для предупреждения образования тромбов при аортокоронарном шунтировании и коронарной ангиопластике.

Ацетилсалициловую кислоту назначают внутрь 1 раз в сутки в дозах 50–160 мг (по отдельным показаниям — в более высоких дозах до 325 мг) на протяжении длительного времени. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, уменьшают контакт действующего вещества со слизистой оболочкой желудка и снижают риск развития язвы желудка.

## Блокаторы аденозиндифосфатных рецепторов тромбоцитов

АДФ, высвобождаемый в кровоток при активации тромбоцитов, стимулирует специфические (пуринергические) рецепторы, локализованные в мембране других тромбоцитов. В тромбоцитарных мембранах расположены пуринергические рецепторы, сопряженные с G-белками, обозначаемые как P2Y<sub>1</sub>- и P2Y<sub>12</sub>-рецепторы. P2Y<sub>1</sub>-рецепторы через G<sub>q</sub>-белки и активацию фосфолипазы С опосредуют высвобождение кальция из кальциевого депо тромбоцитов, что вызывает изменение формы тромбоцитов и их обратимую агрегацию. P2Y<sub>12</sub>-рецепторы служат мишенью для антитромбоцитарных средств, препятствующих действию АДФ на тромбоциты. К лекарственным веществам, избирательно воздействующим на P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, относят производные тиенопиридина — клопидогрел, тиклопидин и прасугрел, а также вещества другой химической структуры — тикагрелор и кангрелор<sup>®</sup>.

**Клопидогрел** — пролекарство, подвергается превращению в печени с образованием активного метаболита в процессе двух последовательных реакций окисления при участии нескольких изоформ цитохрома P450 (в значительной степени под действием CYP2C19). Тиоловые группы определяют активность метаболита клопидогрела, так как они вступают в необратимое взаимодействие с тиоловыми группами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, образуя вместе с ними дисульфидные мостики (рис. 8.2).

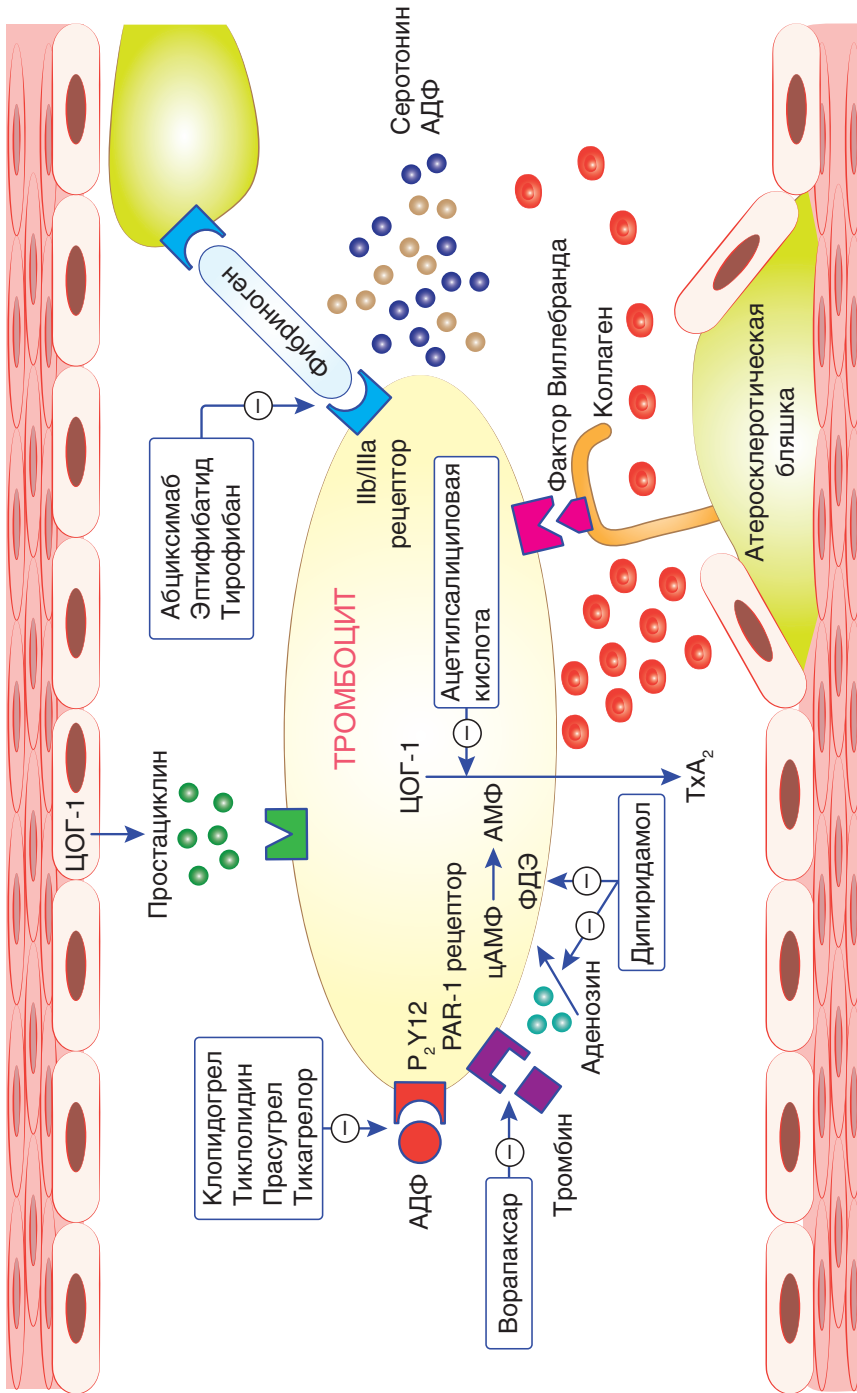


Рис. 8.2. Механизм действия антиагрегантов

Средства, понижающие агрегацию тромбоцитов

Изофермент CYP2C19 участвует в обеих реакциях окисления клопидогрела. При генетическом полиморфизме CYP2C19, сопровождающемся практически полной потерей ферментативной активности или ее повышением, возможно соответственно снижение антитромботического эффекта препарата или во втором случае увеличение риска кровотечений. Лекарственные средства — ингибиторы CYP2C19, препятствуя метаболической активации клопидогрела, могут при одновременном применении существенно снизить его эффект. Таким действием обладает противоязвенный препарат омепразол, субстрат и ингибитор CYP2C19, снижающий способность клопидогрела ингибировать агрегацию тромбоцитов. Так действуют и некоторые другие ингибиторы протонного насоса. Клопидогрел применяют по тем же показаниям, что и ацетилсалициловую кислоту, в том числе при ее непереносимости. Клопидогрел можно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой, так как эти препараты действуют на разных этапах агрегации тромбоцитов и поэтому усиливают действие друг друга (но при таком сочетании выше опасность геморрагических осложнений).

**Тиклопидин** — пролекарство, активный метаболит которого блокирует P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, участвующие в активации IIb/IIIa-рецепторов, определяющих агрегацию тромбоцитов за счет взаимодействия с фибриногеном. Назначают для вторичной профилактики ишемического инсульта, для предупреждения тромбоза при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, при диабетической микроангиопатии, при аортокоронарном шунтировании и стентировании коронарных артерий. Препарат эффективен при приеме внутрь, назначают 2 раза в сутки во время еды. Применение тиклопидина ограничено из-за его побочных эффектов. Возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (20%), боли в животе, кожные высыпания (11–14%).

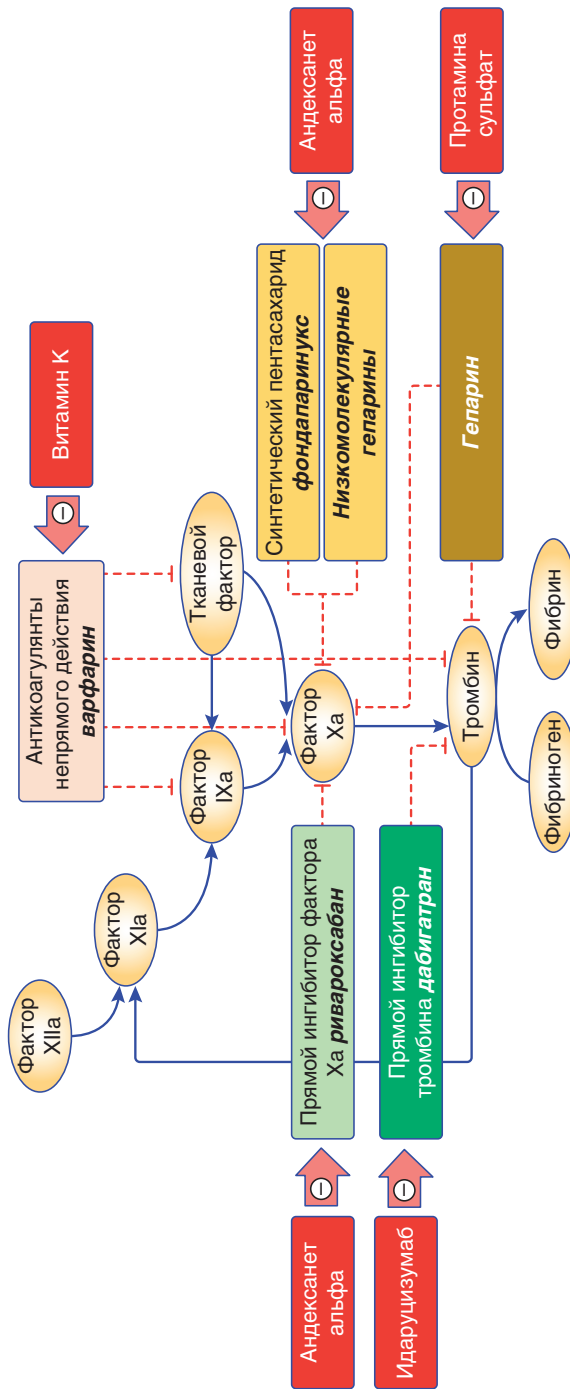
**Прасугрел**, так же как тиклопидин и клопидогрел, является пролекарством, гидролизует под действием эстераз с образованием тиолактона, который превращается в активный метаболит при участии нескольких изоформ цитохрома P450. Активный метаболит прасугрела необратимо связывается с P2Y<sub>12</sub>-рецепторами, нарушая их функцию. Так же как и клопидогрел, прасугрел применяется внутрь, но в отличие от клопидогрела он оказывает более быстрое (максимальные концентрации активного метаболита в крови достигаются уже через 30 мин), а также бо-

лее стабильное и предсказуемое действие на тромбоциты.

**Тикагрелор** взаимодействует с АДФ-рецепторами обратимо и неконкурентно, связываясь с другим участком рецептора, нежели АДФ (аллостерическое взаимодействие). Тикагрелор метаболизируется в печени, основным метаболитом, образующимся при участии CYP3A4, также обладает активностью. Антиагрегантный эффект наступает и заканчивается быстрее, чем при приеме клопидогрела. По этой причине препарат рекомендуют принимать 2 раза в сутки. Тикагрелор показан при остром коронарном синдроме с целью предупреждения образования тромбов. При одновременном применении препарата с ингибиторами и индукторами CYP3A4 возможно лекарственное взаимодействие.

## Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов

**Дипиридамо́л.** Антиагрегантное действие дипиридамола связывают с повышением уровня циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, в результате чего в них снижается концентрация цитоплазматического Ca<sup>2+</sup>. Дипиридамо́л ингибирует фосфодиэстеразу, которая инактивирует циклический аденозинмонофосфат. Кроме того, дипиридамо́л угнетает захват аденозина эндотелиальными клетками и эритроцитами, а также его метаболизм (ингибирует аденозиндезаминазу), тем самым повышая уровень аденозина в крови. Аденозин стимулирует A<sub>2</sub>-рецепторы тромбоцитов и повышает активность связанной с этими рецепторами аденилатциклазы, в результате в тромбоцитах увеличивается образование циклического аденозинмонофосфата и снижается уровень цитоплазматического Ca<sup>2+</sup>. Кроме того, дипиридамо́л способствует выделению простаглицлина эндотелиальными клетками и угнетает синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, ингибируя тромбоксансинтетазу. Дипиридамо́л также повышает уровень циклического аденозинмонофосфата в гладкомышечных клетках сосудов и вызывает вазорелаксацию. Дипиридамо́л применяют для профилактики ишемического инсульта, а также при заболеваниях периферических артерий (в основном в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, так как сам дипиридамо́л обладает слабым антиагрегантным действием). В сочетании с пероральными антикоагулянтами дипиридамо́л назначают для предупреждения образования тромбов при митральном пороке сердца.



- Действие опосредовано через антитромбин III
- Прямые ингибиторы
- Антагонисты

Рис. 8.3. Механизм действия средств, влияющих на свертывание крови, и их антагонистов

Средства, понижающие агрегацию тромбоцитов



**Пентоксифиллин**, как и дипиридамо́л, ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень циклического аденозинмонофосфата. В результате в тромбоцитах снижается уровень цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$ , что приводит к уменьшению их агрегации. Пентоксифиллин обладает и другими свойствами: повышает деформируемость эритроцитов, снижает вязкость крови, оказывает сосудорасширяющее действие, улучшая микроциркуляцию. Пентоксифиллин применяют при нарушениях мозгового кровообращения, расстройствах периферического кровообращения различного генеза, сосудистой патологии глаз.

## Антагонист тромбиновых рецепторов

Тромбин является одним из наиболее эффективных активаторов тромбоцитов, оказывает воздействие за счет стимуляции PAR-1 рецепторов на мембране тромбоцита. **Ворапаксар**<sup>®</sup> — первый конкурентный антагонист PAR-1 рецепторов обратимого действия, предотвращает активирующее влияние тромбина на тромбоциты. Исследовался в качестве антиагреганта для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (рис. 8.2).

## Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

**Абциксимаб** представляет собой «химерные» мышиные/человеческие моноклональные антитела (Fab-фрагмент мышиных антител к гликопротеинам IIb/IIIa, соединенный с Fc-фрагментом Ig человека). Неконкурентно блокирует связывание фибриногена с гликопротеинами IIb/IIIa на мембране тромбоцитов, нарушая их агрегацию (см. рис. 8.2). Агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч после однократного введения. Препарат вводят внутривенно (в виде инфузии) для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных артерий. При применении абциксимаба возможны кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутричерепные, кровотечения из мочеполовых путей), тошнота, рвота, гипотензия, брадикардия, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения.

**Эптифибатид** — циклический гектапептид, имитирующий аминокислотную последовательность цепи фибриногена, непосред-

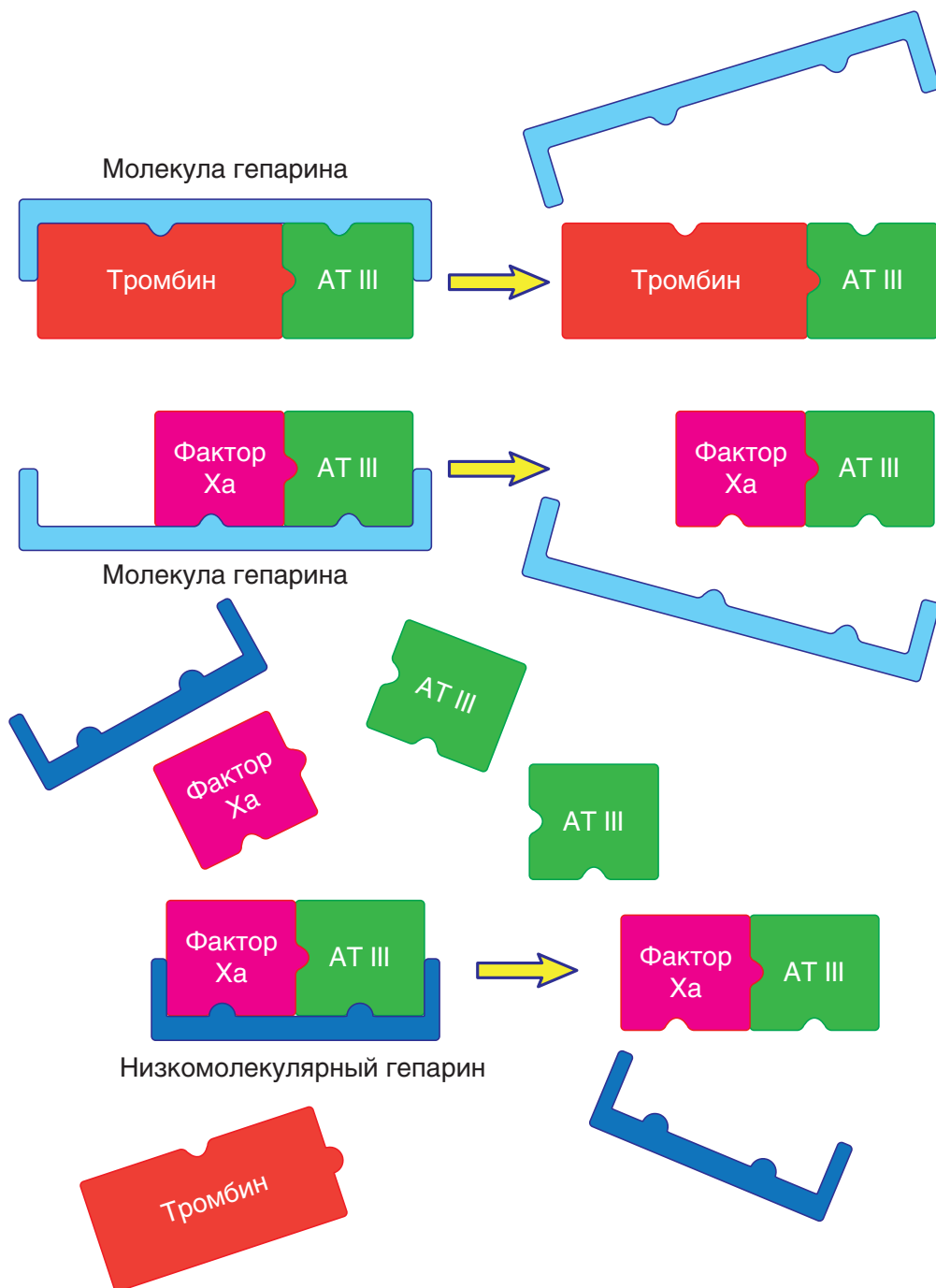
ственно связывающейся с гликопротеинами IIb/IIIa. Эптифибатид конкурентно вытесняет фибриноген из связи с рецепторами, вызывая обратимое нарушение агрегации тромбоцитов. Препарат вводят внутривенно в виде инфузии; антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 6–12 ч после прекращения введения. Препарат рекомендован для предупреждения тромбообразования при чрескожной коронарной ангиопластике, при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда. Опасное осложнение при применении эптифибатиды — кровотечение; возможна тромбоцитопения.

**Тирофибан** — непептидный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa, аналог тирозина. Как и эптифибатид, тирофибан блокирует гликопротеиновые IIb/IIIa-рецепторы конкурентно. Препарат вводят внутривенно (инфузионно). Скорость наступления эффекта, продолжительность действия и показания к применению такие же, как у эптифибатиды.

## СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

**Антикоагулянты**, используемые в клинической практике, ингибируют активированные факторы свертывания непосредственно в крови или нарушают их образование в печени, поэтому первоначально их разделяют на 2 группы.

- **Антикоагулянты прямого действия** (ингибируют факторы свертывания в крови)
  - **Антитромбин III-зависимые антикоагулянты** (действуют в комплексе с антитромбином III):
    - ✧ гепарин натрия стандартный (нефракционированный);
    - ✧ низкомолекулярные гепарины (НМГ): эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия, ревапарин натрия;
    - ✧ фондапаринукс натрия (ингибитор фактора Ха).
  - **Ингибиторы тромбина**:
    - ✧ дабигатрана этексилат.
  - **Ингибиторы фактора Ха**:
    - ✧ ривароксабан;
    - ✧ апиксабан.
  - **Антикоагулянты, ингибирующие факторы Va и VIIIa**:
    - ✧ дротрекогин альфа [активированный] (активированный протеин C).



**Рис. 8.4.** Механизм антикоагулянтного действия гепаринов

Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты)

- **Антикоагулянты непрямого действия** (угнетают синтез факторов свертывания в печени)
  - Производные кумарина: аценокумарол, варфарин.
  - Производные индандиона: фениндион (рис. 8.5).

## Антикоагулянты прямого действия

Антикоагулянты прямого действия ингибируют активированные факторы свертывания в крови. Их действие преимущественно направлено в отношении фактора IIa (тромбина) и/или фактора Xa, участвующих в процессе образования фибрина на его заключительных этапах. Среди этих антикоагулянтов можно выделить 2 группы, различающиеся по механизму действия:

- к первой группе относят гепарин натрия и его аналоги, которые сами по себе не обладают способностью ингибировать факторы свертывания, но во много раз усиливают ингибирующее действие эндогенного антикоагулянта антитромбина III;
- препараты второй группы связываются непосредственно с активным центром тромбина или фактора Xa, нейтрализуя их действие; к ним относят препараты гирудина и новые синтетические вещества — дабигатрана этексилат (ингибитор тромбина) и ривароксабан (ингибитор фактора Xa) (рис. 8.3).

## Антитромбинзависимые антикоагулянты

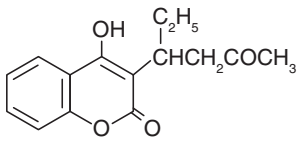
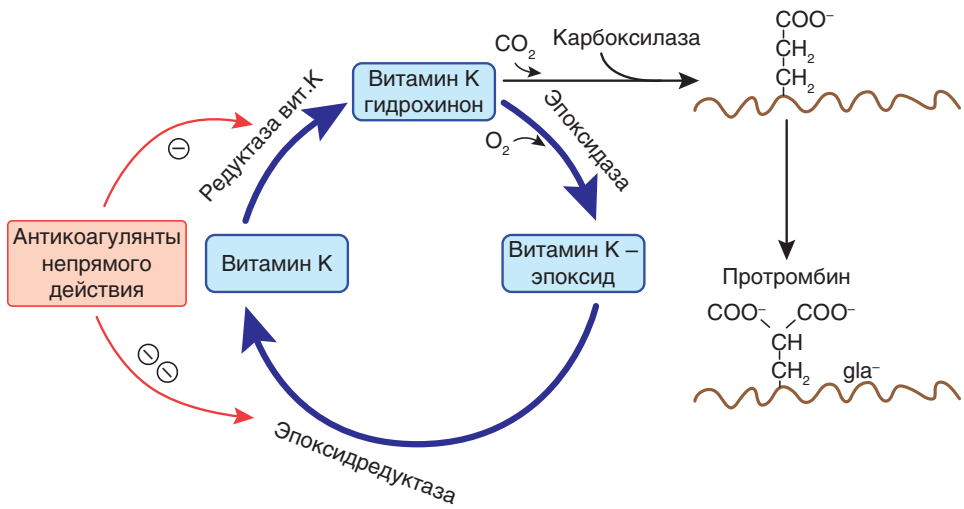
Гепарин — сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты (а также ее изомера L-идуроновой кислоты) (рис. 8.4).

Гепарин образуется тучными клетками и концентрируется в секреторных гранулах этих клеток во многих тканях; в большом количестве его содержат печень, легкие, слизистая оболочка кишечника. Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота. В процессе выделения получают смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и молекулярной массой от 5000 до 30 000 Д (в среднем 15 000 Д, что соответствует 40 моносахаридным единицам). Гепарин оказывает действие на факторы свертывания крови только после образования комплекса с эндогенным антикоагулянтом антитромбином III.

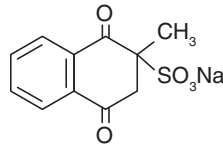
Антитромбин III — гликопротеин плазмы крови, ингибирует сериновые протеазы, к которым относят факторы свертывания крови IIa (тромбин), IXa и Xa, а также XIa и XIIa и некоторые другие (на активность фактора VIIa практически не влияет). Антитромбин III связывает эти факторы в своем активном центре (содержащем специфическую для этого связывания пептидную цепь Arg-Ser) в соотношении 1:1 с образованием устойчивого комплекса. Процесс инактивации факторов под действием одного антитромбина III протекает очень медленно. Гепарин через специфический пентасахарид (содержащий остатки 3-O-сульфатированного глюкозамина) взаимодействует с антитромбином III и, вызывая изменения конформации его активного центра, приводит к ускорению этого процесса примерно в 1000 раз. Основное действие комплекса «гепарин-антитромбин III» направлено на ингибирование тромбина и фактора Xa, однако механизмы ингибирования этих факторов имеют некоторые отличия. Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина (гепарин в этом случае выполняет роль матрицы, на которой происходит образование ковалентного комплекса тромбина с его ингибитором). Такое действие оказывают фракции с молекулярной массой более 5400 Д, полисахаридная цепь которых состоит из более чем 18 моносахаридов. В то же время для быстрой инактивации фактора Xa нет необходимости в его связывании с гепарином (вполне достаточно вызываемое гепарином изменение конформации активного центра антитромбина III). Фракции гепарина с относительно короткой полисахаридной цепью (менее 18 сахаридных единиц) не могут одновременно присоединять антитромбин III и тромбин и поэтому не обладают антитромбиновой активностью. Их действие в основном связано с инактивацией фактора Xa и, следовательно, с нарушением превращения протромбина в тромбин (рис. 8.4).

При появлении кровотечений гепарин натрия отменяют (антикоагулянтный эффект гепарина натрия исчезает в течение нескольких часов), а при серьезных кровотечениях, кроме того, вводят внутривенно (медленно) **протамина сульфат**, нейтрализующий гепарин натрия путем образования нерастворимого комплекса (1 мг протамина сульфата связывает 100 ЕД гепарина натрия).

**НМГ** состоят из фрагментов (фракций) гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Д (в среднем — 4000–5000 Д), что соответствует длине полисахаридной цепи

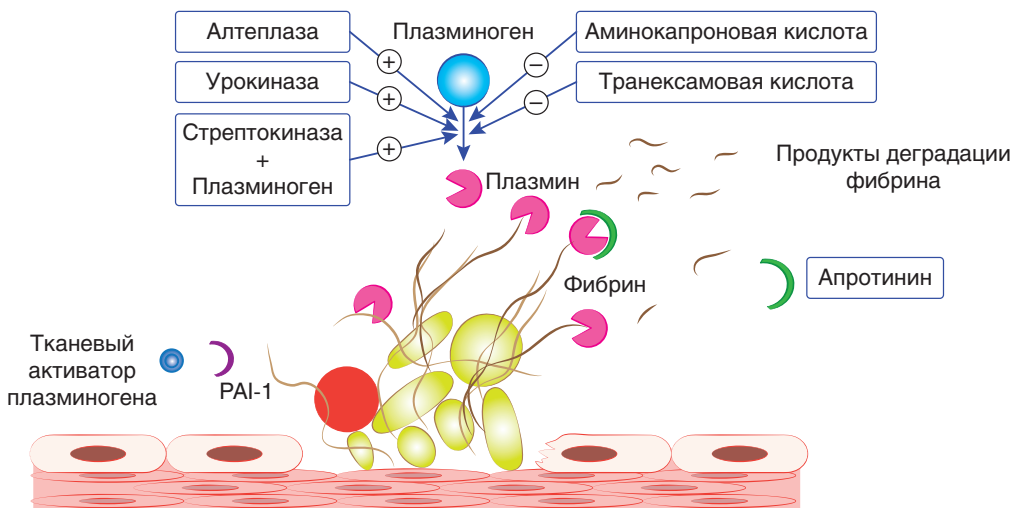


Варфарин



Викасол (витамин К<sub>3</sub>)

**Рис. 8.5.** Фармакологические эффекты фибринолитических средств и их антагонистов



**Рис. 8.6.** Эндогенная система синтеза протромбина. Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия

Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты)

из 17 и менее сахаридных единиц. НМГ получают путем деполимеризации обычного (нефракционированного) гепарина, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиньи. Эти препараты, так же как и гепарин натрия, действуют на факторы свертывания через антитромбин III, но отличаются от гепарина натрия следующими свойствами:

- в большей степени (примерно в 2–4 раза сильнее) угнетают активность фактора Ха, чем фактора IIa, так как большинство фракций НМГ состоит из коротких полисахаридных цепей, содержащих менее 18 сахаридных единиц;
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (НМГ — ≥90%, стандартный гепарин натрия — 20–30%);
- при одном и том же пути введения (подкожном) действуют более продолжительно, чем препарат стандартного гепарина натрия, что позволяет вводить их 1–2 раза в сутки;
- в меньшей степени связываются с белками плазмы крови, нейтрализующими гепарин натрия, а также с эндотелиальными клетками и макрофагами, оказывая более стабильное действие;
- реже вызывают кровотечения, поэтому при их применении нет необходимости осуществлять постоянный контроль показателей свертываемости крови;
- реже вызывают тромбоцитопению, так как в меньшей степени образуют иммуногенные комплексы с фактором IV тромбоцитов;
- реже вызывают остеопороз.

В клинической практике используют следующие препараты НМГ: **эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия, ревиварин натрия**. НМГ применяют практически по тем же показаниям, что и препараты стандартного гепарина: для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен (особенно после хирургического вмешательства), для предупреждения тромбозов легочной артерии, а также при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Препараты НМГ показаны для профилактики и терапии тромбозов в акушерской практике (практически не проникают через плацентарный барьер). Препараты НМГ вводят подкожно, но при необходимости быстрого эффекта допустимо внутривенное введение (эффект развивается в течение 5 мин). Препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, в процессе лечения не рекомендуется заменять один препарат на другой.

**Фондапаринукс натрия** — синтетический пентасакхарид, который, связываясь с анти-

тромбином III, изменяет конформацию его активного центра и в большей степени, чем НМГ, ускоряет инактивацию фактора Ха, оказывая антитромботическое действие. Не ингибирует тромбин (короткая цепь не позволяет ему одновременно связаться с тромбином и антитромбином III). Таким образом, по механизму действия фондапаринукс натрия близок к НМГ.

## Прямые ингибиторы факторов свертывания крови

**Дабигатрана этексилат** ингибирует тромбин (фактор IIa), непосредственно связываясь с его каталитическим активным центром. Действует как на свободный тромбин, так и на тромбин, связанный с фибрином, нарушая рост тромба, но, в отличие от гирудина, он ингибирует тромбин обратимо и конкурентно. Дабигатрана этексилат не только препятствует превращению фибриногена в фибрин под действием тромбина, но и угнетает индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов. Дабигатран используют в виде пролекарства дабигатрана этексилата, который быстро гидролизует в крови под действием эстераз, превращаясь в активное соединение. Антагонистом дабигатрана этексилата является **идаруцизумаб<sup>®</sup>**, Fab-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, специфически связывающегося с молекулой дабигатрана этексилата, фактически приводит к снижению содержания активного препарата (рис. 8.3).

**Ривароксабан** и **апиксабан** обратимо и селективно связываются с активным центром фактора Ха и ингибируют действие этого фактора свертывания крови, препятствуя образованию тромбина. Связывание этих препаратов с фактором Ха происходит как в протромбиназном комплексе (комплексе фактора Ха с фактором Va и Ca<sup>2+</sup>), так и в его свободном состоянии. Оба препарата быстро всасываются при введении внутрь, биодоступность апиксабана составляет порядка 50%, а ривароксабана — порядка 80%. Эти вещества являются субстратами P-гликопротеина и других транспортных белков, а также метаболизируются при участии цитохрома P450, поэтому их одновременное применение с индукторами или ингибиторами этих транспортеров и изоферментов оказывает влияние на концентрацию препаратов в крови. Апиксабан и ривароксабан рекомендованы для профилактики венозных тромбозов при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов вместо НМГ (превосходят их по эффективности и удобству применения).

Все ингибиторы фактора Ха имеют специфический антагонист **андексанет альфа**<sup>®</sup>, рекомбинантный человеческий белок, аналог фактора Ха. Активный центр этого белка связывает ингибитор фактора Ха (рис. 8.3).

**Дротрекогин альфа [активированный]** — рекомбинантный препарат активированного протеина С. Ингибирует образование тромбина, вызывая протеолитическую инактивацию факторов свертывания крови VIIIa и Va. Кроме того, дротрекогин альфа [активированный] повышает фибринолитическую активность плазмы крови, снижая количество циркулирующего в крови ингибитора активатора пламиногена типа 1. Наличие у препарата противовоспалительной активности связывают с его ингибирующим влиянием на высвобождение из моноцитов фактора некроза опухоли альфа. Все эти свойства дротрекогина альфа [активированного] определяют его эффективность при лечении септического шока (воспаление и повышение свертываемости крови — основные симптомы этого состояния).

## Антикоагулянты непрямого действия

Эти препараты, в отличие от гепарина натрия, не оказывают влияния на факторы свертывания непосредственно в крови. Они ингибируют синтез в печени белков плазмы крови, зависящих от витамина К — фактора II (протромбин), факторов VII, IX и X, что приводит к снижению содержания этих факторов в крови (рис. 8.5).

Антикоагулянты непрямого действия снижают концентрацию факторов свертывания в крови не сразу. Их действие характеризуется латентным периодом. Так, антикоагулянтный эффект **аценокумарола** достигает максимальной величины через 48 ч и более. Такое медленное развитие эффекта объясняют тем, что при введении этих препаратов в крови еще какое-то время циркулируют полноценные факторы свертывания (скорость наступления эффекта определяется временем, в течение которого происходит деградация факторов свертывания протромбинового комплекса). Эффект антикоагулянтов непрямого действия сохраняется около 2–5 дней, препараты способны к кумуляции. Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоземболий (тромбозов глубоких вен, тромбоземболий легочной артерии, тромбоземболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий, инфаркте миокарда, протезировании кла-

панов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде. Принимают внутрь. Лечение проводят под обязательным контролем уровня протромбина в плазме крови путем определения протромбинового времени — показателя, величина которого зависит от содержания в крови протромбина и факторов IX и X.

**Варфарин** представляет собой рацемическую смесь R- и S-изомеров (S-изомер в 4–5 раз активнее R-изомера), метаболизируется стереоспецифически: R-изомер окисляется при участии нескольких изоферментов (CYP 2C19, 3A4 и др.), а S-изомер — только под действием CYP 2C9. Полиморфизм гена этого изофермента у больных является причиной межличностных различий антикоагулянтного эффекта варфарина. Период полуэлиминации варфарина варьирует от 30 до 60 ч в зависимости от вида изомера. Наиболее частые осложнения при применении антикоагулянтов непрямого действия — кровотечения. Риск возникновения кровотечений усиливается при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты (Аспирина<sup>®</sup>) и других антиагрегантов. Для остановки кровотечений, вызванных антикоагулянтами непрямого действия, следует вводить препараты витамина К, концентрат протромбинового комплекса (содержит факторы II, VII, IX и X).

## ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ) СРЕДСТВА

Фибринолитические средства применяют для растворения образовавшихся тромбов при коронарном тромбозе (остром инфаркте миокарда), тромбозе глубоких вен, остром тромбозе периферических артерий, тромбоземболии легочной артерии.

В качестве фибринолитических средств применяют препараты, активирующие пламиноген: препараты стрептокиназы, препарат тканевого активатора пламиногена, препарат урокиназы.

### Препараты стрептокиназы

**Стрептокиназа** — высокоочищенный белковый препарат, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка. Стрептокиназа приобретает протеолитическую активность только в комплексе с пламиногеном. При введении стрептокиназы образуется эквимольный комплекс «стреп-

токиназа–плазминоген», превращающий плазминоген в плазмин. Стрептокиназа действует на плазминоген как в тромбе, так и в плазме крови (см. рис. 8.6). Стрептокиназу вводят внутривенно капельно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (наиболее эффективна первые 3–6 ч), при тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозах сосудов сетчатки. Дозируют стрептокиназу в МЕ (международных единицах). Частые осложнения при применении стрептокиназы — кровотечения, которые могут быть связаны как с активацией плазминогена, циркулирующего в крови (образующийся плазмин разрушает фибриноген, в результате чего снижается агрегация тромбоцитов), так и с растворением физиологических тромбов. Возможны тошнота, рвота, артериальная гипотензия. Вследствие наличия антигенных свойств стрептокиназа может вызвать аллергические реакции, включая анафилактический шок. Их опасность возрастает при повторном введении препарата. Циркулирующие в крови антитела могут инактивировать стрептокиназу и снижать эффективность терапии.

**Анистреплаза<sup>®</sup>** — комплекс стрептокиназы с ацилированным лизин-плазминогеном. Ацильная группа в молекуле плазминогена закрывает каталитический центр, что препятствует активации плазминогена. Препарат является пролекарством, и способность превращать плазминоген в плазмин приобретает только после отщепления ацильной группы. Скорость деацилирования и, следовательно, время образования активного препарата зависят от характера ацильной группы и могут составлять от 40 мин до нескольких часов. Анистреплазу<sup>®</sup> вводят внутривенно. После однократного введения фибринолитический эффект сохраняется 4–6 ч. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у стрептокиназы (рис. 8.6).

## Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы

Тканевой активатор плазминогена и урокиназа — основные физиологические активаторы плазминогена.

**Тканевой активатор плазминогена** продуцируется эндотелиальными клетками. Он вызывает частичный протеолиз плазминогена, в результате чего тот превращается в плазмин. Отличительная особенность

тканевого активатора — высокое сродство к фибрину, который в сотни раз ускоряет его действие на плазминоген. В результате тканевой активатор с большей скоростью активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина (см. рис. 8.6). Таким образом, действие тканевого активатора плазминогена ограничивается фибрином тромба. Попадая в кровоток, тканевой активатор связывается со специфическим ингибитором, поэтому мало действует на циркулирующий в крови плазминоген и в меньшей степени снижает уровень фибриногена. Для клинического использования получены рекомбинантные препараты тканевого активатора плазминогена: **алтеплаза** и **тенектеплаза**. Препараты вводят внутривенно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (эффективны в первые 6–12 ч), при тромбоэмболии легочной артерии. Несмотря на то что алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении часто возникают геморрагические осложнения. Антигенных свойств препарат не имеет. Тенектеплаза обладает повышенной специфичностью по отношению к фибрину тромба.

**Урокиназа** образуется клетками почек, обнаружена в моче. В почках образуется одноцепочечная урокиназа (проурокиназа), которая под действием плазмينا превращается в активную форму — двухцепочечную урокиназу. Двухцепочечная урокиназа оказывает прямое активирующее действие на плазминоген (образования комплекса с плазминогеном не требуется). Препарат двухцепочечной урокиназы получают из культуры эмбриональных клеток почек человека. Применяют при остром инфаркте миокарда, венозном и артериальном тромбозе, тромбоэмболии легочной артерии. Вводят внутривенно, дозируют в МЕ. По сравнению с тканевым активатором плазминогена урокиназа в большей степени действует на циркулирующий в крови плазминоген, в результате образующийся в крови плазмин вызывает распад фибриногена (см. рис. 8.6). При этом снижается агрегация тромбоцитов и образуются продукты деградации фибриногена, обладающие антикоагулянтной активностью. Основные побочные эффекты — кровотечения. Антигенными свойствами препарат не обладает. Получен рекомбинантный препарат одноцепочечной урокиназы (проурокиназы) — **саруплаза<sup>®</sup>**, проявляющий большую, чем урокиназа, специфичность по отношению к фибрину тромба.

## АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антифибринолитические средства применяют для остановки кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы, при травмах, хирургических вмешательствах, родах, заболеваниях печени, простатитах, меноррагиях, а также при передозировке фибринолитических средств. Для этих целей используют препараты, которые ингибируют активацию пламиногена или являются ингибиторами пламина.

**Аминокапроновая кислота** связывается с пламиногеном и препятствует его превращению в пламин. Кроме того, она препятствует действию пламина на фибрин. Препарат вводят внутрь и внутривенно.

Возможны побочные эффекты: артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии, головокружение, тошнота, диарея. Сходным действием обладает **аминометилбензойная кислота**.

**Транексамовая кислота** ингибирует активацию пламиногена. Препарат вводят внутрь и внутривенно. По эффективности превосходит аминокапроновую кислоту, действует более продолжительно. Из побочных эффектов вызывает диспепсические явления (анорексию, тошноту, рвоту, диарею), головокружение, сонливость; возможны кожные аллергические реакции.

**Апротинин** ингибирует пламин и другие протеолитические ферменты. Препарат вводят внутривенно. Побочные эффекты: артериальная гипотензия, тахикардия, тошнота, рвота, аллергические реакции.