

Механизмы реологии крови и нарушение гемостаза

1. Понятие о свертывающей системе крови

Для выполнения своей функции кровь должна находиться в жидком состоянии в сосудистом русле.

Гомеостаз - постоянство внутренней среды.

Функция самосохранения крови — это поддержание крови в жидком состоянии, ее текучести и предотвращение истечения за пределы сосудистого русла при повреждении стенки сосуда благодаря образованию тромба.

РАСК (регуляция агрегатного состояния крови) — это система поддерживающая постоянство внутренней среды организма и агрегатное состояние крови на уровне, необходимом для нормальной жизнедеятельности.

Функции системы РАСК:

- обеспечивает жидкое состояние крови в норме;
- обеспечивает свёртывание крови в экстремальных состояниях (при повреждении сосудов);
- своевременно восстанавливает стенки капилляров и других сосудов, которые повреждаются под действием различных факторов.

Система РАСК включает следующие системы крови:

- Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (первично клеточный)
- Коагуляционный, плазменный (вторичный)
- Антикоагуляционный (противосвертывание- торможение коагуляции)
- Фибринолитическая система (разрушение тромба)

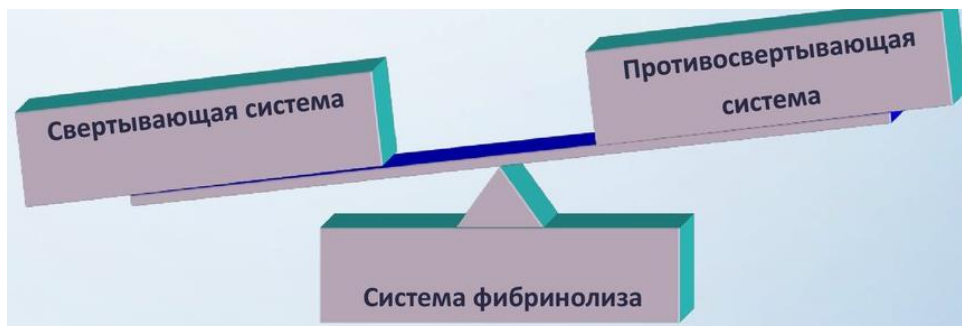


Гемостатический потенциал - показатель баланса свертывающей и противосвертывающей систем.

Существуют следующие виды гомеостатического потенциала:

- нейтральный — свертывающая система функционально уравновешена с противосвертывающей;
- положительный — преобладание свертывающей системы (риск тромбоза);
- отрицательный — преобладание противосвертывающей системы (риск кровотечения).

Эти три вида гемостатического потенциала могут относиться как целиком к системе кровообращения (общий потенциал), так и к какому-либо участку кровообращения (локальный потенциал).



2. Реология крови

Вязкость крови — количественная мера текучести.

Кровь с физико-химической точки зрения представляет собой взвесь. Это жидкая среда, в которой взвешена твердая нерастворимая фаза — форменные элементы крови и крупные молекулы белка. Форменные элементы как твердые частицы стремятся выпасть в осадок, но этому мешает течение крови по сосудам. Именно поэтому кровь меняет свою вязкость в зависимости от скорости движения — скорости кровотока. В аорте и магистральных артериях, в которых скорость кровотока значительно выше, чем в венах, вязкость крови в 6—8 раз меньше. В связи с этим венозные тромбозы встречаются чаще артериальных. При патологически очень малой скорости кровотока вязкость крови может увеличиваться в сотни раз. Это вызывает оседание эритроцитов, так называемый *сладж*, что, в свою очередь, приводит к снижению объема циркулирующих эритроцитов — усилению гипоксии тканей.

На фоне гиподинамии из-за повышения вязкости крови у больных резко возрастает риск тромбозов.

Большое влияние на вязкость крови оказывает количество эритроцитов в единице объема, то есть гематокрит (Ht). Так, при относительном повышении Ht с 30 до 60% вязкость крови увеличивается вдвое, а при возрастании Ht с 30 до 70% — втрое. Гемодилюция, напротив, снижает вязкость крови.

Гемодилюция — повышенное содержание жидкости в крови, что приводит к снижению удельной концентрации эритроцитов.

При обезвоживании у больных резко возрастает риск тромбозов.

Повышению вязкости крови способствуют активное образование и стимуляция факторов свертывания крови. После травмы и в послеоперационном периоде концентрация фибриногена на 3-4-е сутки увеличивается вдвое, а приходит в норму через 2 недели. Норадреналин, адреналин, глюкокортикоиды, выделение которых возрастает при стрессе и травме, активируют адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это служит защитным механизмом, предотвращающим кровотечение, но у лежащих больных в сочетании со снижением скорости кровотока (в подколенной вене скорость кровотока снижается на 50%) увеличивает вероятность тромбоза, особенно глубоких вен нижних конечностей.

Факторы, влияющие на вязкость крови

Повышают вязкость крови	Снижают вязкость крови
Замедление кровотока	Ускорение кровотока
Ацидоз	Алкалоз
Гиперкапния	Гипокапния
Гипоксия	Гипопротеинемия
Полицитемия	Анемия
Гипотермия	Гипертермия
Гиперлипидемия	
Гиперфибриногенемия	
Гипергликемия	

3. Система гемостаза. Виды нарушений свертывания крови

Свертывание крови (коагуляция) — сложный физиологический и биохимический процесс, который обеспечивает остановку кровотечения из поврежденного сосуда (образование тромба), то есть спонтанный гемостаз. Этот процесс протекает около стенки поврежденного сосуда (пристеночное свертывание), в отличие от внутрисосудистого свертывания.

В процессе образования тромба выделяют сосудисто-тромбоцитарный и плазменный (ферментативный) компоненты.

Повреждение стенки сосуда приводит к выходу крови из сосудов — кровотечению.

Процесс остановки кровотечения как за счёт внутренних, так и внешних механизмов называется *гемостазом*.

В организме есть собственные механизмы остановки кровотечений и структуры, обеспечивающие этот процесс, объединённые в систему гемостаза.

Основным физиологическим механизмом остановки кровотечения является образование тромбов при повреждении сосудистой стенки (тромбирование).

Система гемостаза включает три компонента:

- Стенки кровеносных сосудов.
- Форменные элементы крови (в первую очередь тромбоциты).
- Плазменные ферментные системы.

Различают два основных механизма остановки кровотечения при повреждении сосудов:

- Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз
- Вторичный, или коагуляционный гемостаз.

Виды нарушений свертывания крови

Нарушения в системе гемостаза (свертывания крови) занимают существенное место в патологии человека и проявляются тромбозами и геморрагиями.

Тромбозы, тромбоэмболии и геморрагические диатезы осложняют течение ряда заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы, и служат одной из причин смерти.

Патология или дисбаланс свертывающей, противосвертывающей и тромболитической (фибринолитической) систем приводят к нарушению свертывания крови двух типов:

- снижению свертываемости, которое проявляется множественной кровоточивостью — склонностью к кровотечению,
- повышению свертываемости, которое проявляется тромбофилией — склонностью к тромбообразованию, тромбозам.

Кровоточивость встречается чаще, чем тромбофилия, но тромбоз, особенно атеротромбоз, выступает ведущей причиной смертности в мире.

Тромб (пробка) образован из сгустка крови у стенки поврежденного сосуда или в его просвете.

Тромбоз — процесс образования тромба.

Тромбофилия — состояние организма, при котором наблюдается повышенная склонность к тромбообразованию.

Различают тромбофилию:

- наследственную (врожденную или ювенильную) — как генетически определенную склонность к образованию венозных тромбов;
- приобретенную.

Для наследственной (врожденной, ювенильной) тромбофилии характерны следующие признаки:

- заболеваемость лиц моложе 45 лет;
- семейная история тромбозов;
- нетипичные места тромбообразований;
- спонтанное возникновение тромбозов.

Для приобретенной тромбофилии характерны:

- отсутствие семейной истории;
- возникновение при наличии предрасполагающих состояний;
- возникновение при ряде заболеваний — злокачественных новообразованиях, нефротическом синдроме.

Состояния, предрасполагающие к тромбофилии:

- травма;
- иммобилизация — обездвиживание (постельный режим, гипсовые повязки, длительные авиаперелеты и др.);
- послеоперационный период;
- беременность;
- прием эстрогенов — оральных контрацептивов;
- возраст старше 45 лет.

Одни из частых проявлений тромбофилии — флеботромбоз, тромбофлебит, атеротромбоз, тромбартериит, тромбангиит.

Факторы, которые способствуют тромбообразованию:

- повреждения эндотелия кровеносных сосудов

К повреждению эндотелия кровеносных сосудов приводят следующие причины:

- механические повреждения (ранения, отрывы, раздавливание);
- атеросклеротические бляшки;
- васкулиты (воспаление стенки мелких сосудов);
- флебиты (воспаление венозной стенки);
- нарушение тока крови и скорости кровотока;
- повышение вязкости крови;
- активация факторов свертывания и ингибция (блокада) фибринолиза.

4. Сосудисто-тромбоцитарный компонент спонтанного гемостаза

Повреждение сосуда стимулирует нейрогуморальную реакцию с выбросом катехоламинов — норадреналина и адреналина. Их действие вызывает рефлекторный спазм сосуда, агрегацию и адгезию тромбоцитов в ране сосудистой стенки с образованием тромбоцитарного тромба (пробки). Тромбоциты разрушаются с выделением фермента тромбопластина тромбоцитов и запускают плазменный компонент свертывания, конечным продуктом которого является фибрин.

Активную роль в этом процессе играют эритроциты и лейкоциты.

Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, обусловленный спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием так называемого “белого тромба”.

Вторичный, или коагуляционный гемостаз, протекающий с использованием многочисленных факторов свертывания крови и обеспечивающий плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком).

Следует помнить, что оба механизма могут функционировать одновременно и сопряженно.

Тромбоциты — самые мелкие клетки крови, которые образуются из мегакариоцитов, преимущественно в костном мозге. Живут 8-10 суток. Норма 180-320 ед\мкл. После завершения жизненного цикла тромбоциты удаляются из кровотока клетками селезенки и печени.

Тромбоциты, оказывая большое влияние на интенсивность и скорость локального свертывания в зоне тромбообразования.

Тромбоцит содержит большое количество гранул, у него практически нет цитоплазмы, множество пор и есть система каналов, напоминает губку. Есть цитоскелет, который поддерживает его тарелкообразную форму, а при необходимости быстро перестраивается, приобретая амeboобразную, звездчатую форму.

Этапы сосудисто – тромбоцитарного гемостаза

- Вазоконстрикторная реакция сосуда
- Адгезия тромбоцитов - это прилипание тромбоцитов к месту повреждения, процесс обратимый.
- Активация и дегрануляция тромбоцитов
- Агрегация тромбоцитов (ретракция (уплотнение тромба)) - это способность тромбоцитов склеиваться между собой, образуя тромб.



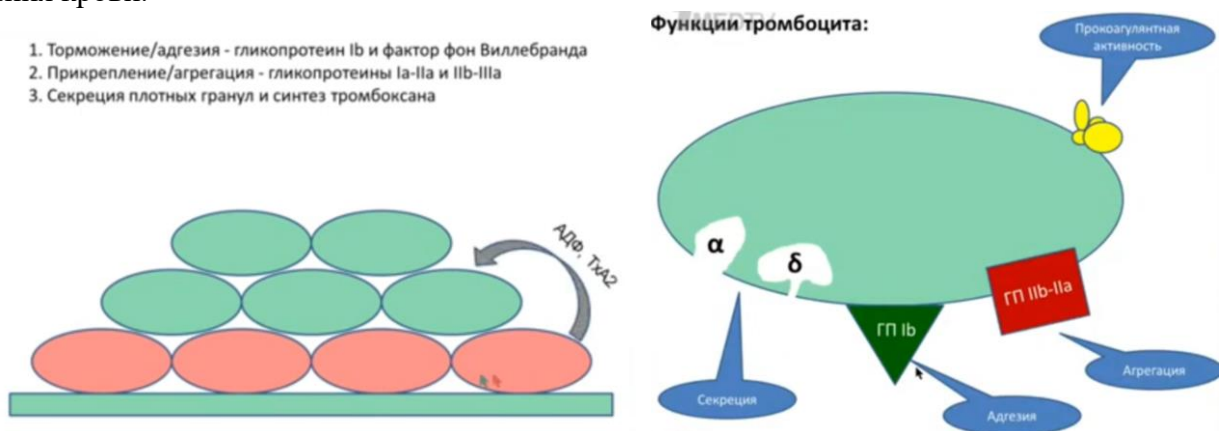
Важную роль в процессе активации и агрегации тромбоцитов принадлежит АДФ (аденозиндифосфат активатор агрегации (склеивания), циклогеназе и тромбаксану, соответственно инактивация этих веществ, будет снижаться активность тромбоцитов. Такими свойствами обладают препараты НПВП особенно аспирин (терутробан, ифетробан).

В процессе активации тромбоцитов важную роль играет продукция дегидратации арахидоновой кислоты – циклооксигеназа (ЦОГ) с образованием тромбооксагена (тромбоксанов- усиливают агрегацию тромбоцитов, вызывают сокращение гладкомышечных клеток.) Тромбаксан– вызывает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, способствует транспорту Ca^{2+} в тромбоците, что приводит к образованию АДФ – основного эндогенного стимулятора агрегации. В противовес тромбаксану есть препарат клопидогрель, который ингибирует АДФ, делает тромбоциты не восприимчивыми к активации, причем на протяжении 7 суток, поэтому уменьшает агрегацию тромбоцитов, способствует вазодилатации (коронародилатация).

Механизм системы свертывания запускается тканевым фактором (III фактор), который присутствует во всех клетках организма, за исключением тех, которые находятся в контакте с кровью, то есть в эндотелии и клетках крови. Неповрежденный эндотелий сосудов обладает тромборезистентностью. Циркулирующая кровь защищена тонким изолирующим слоем, и если этот слой повреждается, то тканевой фактор вступает в контакт с VII фактором и запускается каскад реакций результатом, которого будет появление конечного продукта фибрина. Следует отметить, что в кровеносном русле 99% VII фактора находится в неактивном состоянии.

Вначале происходит адгезия тромбоцитов под влиянием наличия коллагена, а также фактора фон Виллебранта. Этот фактор отвечает за связь рецепторов коллагена с тромбоцитом. Затем происходит активация и изменение формы тромбоцитов, они становятся активными и активируют АДФ, который отвечает за агрегацию и стимулирует прикрепление новых тромбоцитов. Тромбоциты продолжают синтезировать вещества, направленные на дальнейший рост тромба. Уже запущенный тканевым фактором коагуляционный гемостаз генерирует тромбин, который еще сильнее стимулирует агрегацию и появление фибриновых нитей, которые связывают тромб.

Первоначально считалось что тромбоцит сначала активируется, а потом прикрепляется к поврежденной стенке. В настоящее время доказано, что тромбоцит сначала прикрепляется, затем принимает решение об активации. Учитывая, что скорость кровотока большая ему необходим процесс торможения, закрепления. Оно осуществляется через вспомогательный компонент так называемый белок фактор фон Виллебранта. Он связывается с коллагеном, который обнажается на месте повреждения и уже через него тромбоцит прикрепляется к стенке. Таким образом ключевые функции заключаются в умении прикрепиться к месту повреждения, способность активироваться при помощи многочисленных сигнальных рецепторов, умение накрепко прикрепиться с помощью интегринов, выбросить гранулы, чтобы дать знать соседям что они должны прикрепляться и собрать на своей мембране реакции свертывания крови.



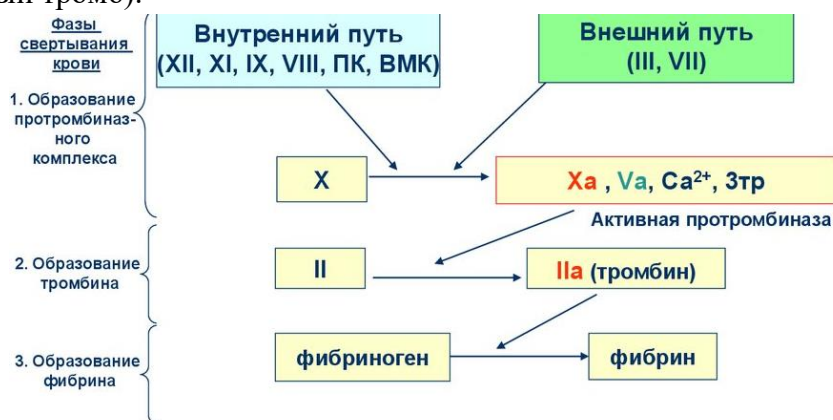
5. Коагуляционный, плазменный компонент спонтанного гемостаза

Коагуляционный (плазменный) гемостаз — это каскад ферментативных реакций, который является ключевым этапом остановки кровотечения, в ходе которого образуется прочный фибриновый сгусток, стабилизирующий первичную тромбоцитарную пробку. В отличие от первичного (тромбоцитарно-сосудистого) гемостаза, который быстро закрывает мелкие повреждения, коагуляционный механизм обеспечивает окончательную остановку кровотечения из крупных сосудов (артерий, вен), где тромбоцитарная пробка легко вымывается током крови.

Плазменные факторы свертывания в кровотоке находятся в неактивном состоянии и активируются при разрушении сосудистой стенки и тромбоцитов тромбопластином тромбоцитов и тканевым тромбопластином, которые вызывают цепную пофазно протекающую реакцию свертывания крови.

Фазы свертывания крови

- I фаза — образование тромбопластина. Длительность фазы составляет 3—5 мин. Через 2-3 минуты тромбоциты сливаются в единую массу, образуя пробку непроницаемую для плазмы крови. Агрегация тромбоцитов вначале носит обратимый характер, под влиянием ингибиторов агрегации (простагландинов) тромбоциты переходят в неактивное состояние и могут поступать опять в кровоток (рыхлый тромб).



- II фаза — переход протромбина в тромбин под действием тромбопластина. В этой реакции активную роль играют ионы кальция, длительность реакции составляет несколько секунд.

- III фаза — образование фибрина из фибриногена под действием тромбина, ионов кальция и других факторов свертывания. Длительность этой фазы составляет несколько секунд. Нити фибрина, тромбоциты, эритроциты образуют рыхлый красный тромб. В результате взаимодействия тромбоцитарных и плазменных факторов в зоне гемостаза образуется тромбин. Тромбин в присутствии Ca^{2+} высвобождает арахидоновую кислоту, которая под действием ферментов образует тромбоксан.

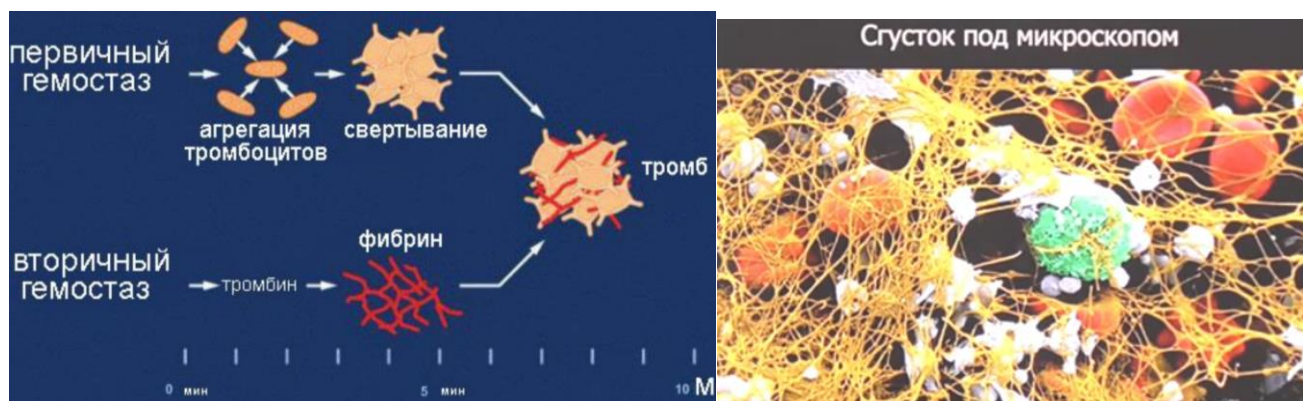
Тромбоксан вызывает спазм сосуда и вызывает ретракцию тромбоцитарного тромба.

- IV фаза — ретракция кровяного сгустка (сокращение и уплотнение). В результате образуется плотный белый тромб, кровотечение останавливается.

Из сосудистой стенки в тромб проникают фибробласты, которые формируют соединительную ткань, образуется рубец. Длительность рубцевания — 21 день.

Ретракция тромба — это процесс уплотнения, сокращения и закрепления тромбоцитарной пробки за счет фибриновых нитей.

Фибриновая сеть — это трёхмерная структура из переплетённых нитей белка фибрина, которая формируется в процессе свёртывания крови. Она служит основой для образования кровяного сгустка (тромба), который закрывает повреждение сосуда и останавливает кровотечение. Фибриновая сеть — это гель, который удерживает объем воды на несколько порядков больше чем объем нитей фибрина. Это свойство позволяет в сгустке соединять отдельные компоненты клетки крови, она еще и не пропускает жидкость сквозь раневую поверхность, тромб становится непроницаемым.



Фибриновая сеть - удерживает клетки крови. В сеть запутываются тромбоциты, эритроциты и лейкоциты, что делает сгусток прочным и устойчивым.

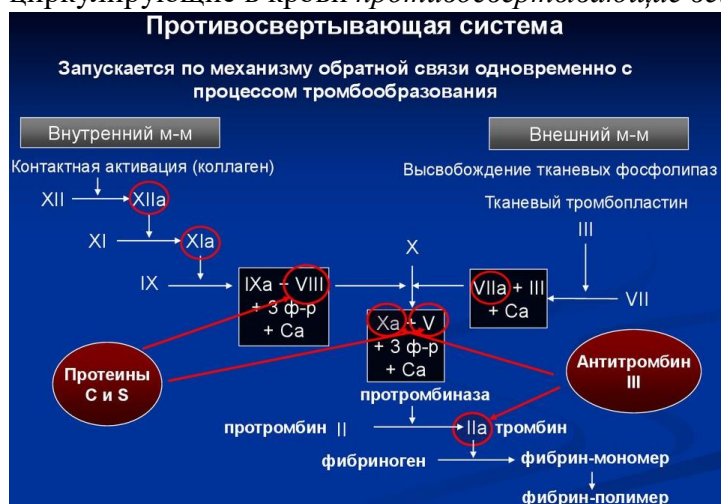
- Стабилизирует тромб. Сеть физически закрывает дефект в сосуде, предотвращая дальнейшую кровопотерю.

- Служит матриксом для заживления. В ране фибрин формирует каркас, на котором позже закрепляются клетки, участвующие в восстановлении ткани.

6. Противосвертывающая система

Противосвертывающая система — это комплекс механизмов в организме, который поддерживает кровь в жидком состоянии и не даёт тромбам образовываться повсюду, кроме места реального повреждения сосуда. Проще говоря, она работает как регулятор: не даёт свертыванию идти слишком бурно и не допускает, чтобы тромб распространялся по всему сосудистому руслу.

Распространение процесса тромбообразования по сосудистому руслу предотвращают циркулирующие в крови *противосвертывающие вещества* (антикоагулянты) и фибринолитики.



Системой ингибирования тромбообразования занимаются антикоагулянты, противосвертывающие вещества. Они разделяются на первичные, они существовали изначально в кровеносном русле плазме крови и самые эффективные из них антитромбины. Самый распространенный это антитромбин III, действует на X фактор и поддерживает кровь в жидком состоянии, он активируется соединением с гепарином. Антитромбин в присутствии гепарина нивелирует факторы свертывания в области рядом лежащего нормального эндотелия, для того чтобы тромб не рос по всей артерии (факторы IX, X, II), дает половину всего эффекта ингибирования.

Тромбомодулин связывается с тромбином. Тромбин — один из главных компонентов свертывающего механизма крови, потому что он участвует и в антикоагулянтной активности и в прокоагулянтной активности. Важно уточнить, что тромбин связавшийся с тканевым фактором

действует как коагулянт, тромбомодулин находится на здоровом эндотелии. Так вот когда тромбомодулин связывается с тромбином он переводит его прокоагулянтные свойства в антикоагулянтные. Так же тромбомодулин связывается с важными веществами протеин С и S, которые инактивируют активные уже Va и VIIa факторы. Эти факторы активируют свертывание крови, блокирование их вызывает антикоагулянтные свойства.

7. Фибринолитическая система

Роль фибринолитической системы состоит в разрушении уже сформировавшегося тромба (фибринолиз). Она выполняет две основные функции:

- вместе с противосвертывающей системой препятствует росту тромба;
- растворяет образовавшийся тромб, восстанавливая проходимость сосуда.



Главным фактором фибринолитической системы является плазмин – фермент, разрушающий фибрин с образованием, так называемых продуктов деградации фибрина (ПДФ, D – димер). Плазмин образуется из содержащегося в плазме неактивного предшественника пламиногена. Расщепление фибрина происходит под действием протеолитического фермента плазмина, который образуется из пламиногена под действием тканевого активатора tPA. Тканевой активатор tPA синтезируется при любом повреждении сосуда, его закупорке или сжатию, а так же под влиянием вазоактивных веществ и лекарственных препаратов

Фибринолиз имеет три фазы:

- выделение из поврежденных тканей тканевого активатора пламиногена.
- превращение пламиногена в плазмин под действием тканевого активатора пламиногена tPA.
- разрушение фибрина под действием плазмина.

8. Взаимодействие фибринолитической и антифибринолитической систем

Антифибринолитическая система. Подобно тому, как свертывающая система тормозится противосвертывающей системой, фибринолитическая система тормозится антифибринолитической. Факторы этой системы можно разделить на две группы:

- препятствующие образованию плазмина;
- препятствующие действию плазмина.

Образованию плазмина препятствует антиактиватор пламиногена 1 –ингибитор тканевого активатора пламиногена, а действию плазмина препятствует α_2 -антиплазмин, связывающий свободный плазмин крови.

В кровеносной системе фибринолитическая и антифибринолитическая система взаимодействуют.

Если свертывание крови происходит только в области повреждения сосуда, то фибринолиз происходит только в области тромба. Это связано с тем, что:

- тканевой активатор пламиногена лучше активирует пламиноген, если он адсорбирован на нитях фибрина;
- ингибитор активатора пламиногена 1 тормозит действие свободного тканевого активатора пламиногена в крови, но слабо действует на тканевой активатор пламиногена, связанный с фибрином;

- α_2 –антиплазмин инактивирует плазмин в крови, но не влияет на плазмин, связанный с фибрином.

Таким образом, в зоне образования фибрина преобладает активация фибринолитической системы, а вне этой области действуют факторы антифибринолитической системы. Это и обеспечивает локальное протекание фибринолиза только в области образования тромба.

В норме фибринолитическая активность крови, определяемая по времени лизиса сгустка, образующегося из эуглобулиновой фракции плазмы, равна 100-300 мин.

При тяжелых, критических состояниях, чем бы они ни были вызваны, всегда имеются выраженные нарушения свертывания крови. Они могут быть обратимыми и не требовать специальной коррекции, но нередко приобретают признаки самоподдерживающегося процесса и во многом определяют тяжесть состояния пациента. Тогда важно определить, где именно произошла «поломка» механизмов свертывания крови и как можно корригировать эти механизмы.

9. Коагулограмма

Коагулограмма — это комплексное лабораторное исследование крови, которое позволяет оценить работу системы гемостаза, то есть её способность поддерживать баланс между свёртыванием и противосвёртыванием крови. Проще говоря, анализ показывает, насколько быстро и правильно кровь образует сгусток при необходимости, и помогает выявить риски как кровотечений, так и тромбозов

Референсные значения

Фибриноген – 2-4 г/л

Протромбиновый индекс – 70-120%

АЧТВ (частично активированное тромбопластиновое время) – 25-37 сек.

МНО (международное нормализованное отношение) – нормы зависят от целей проводимой антикоагулянтной терапии

ПТВ (протромбиновое время) – 9-15 сек.

Тромбиновое время – 10-17 сек.

Коагулограмма из 6 параметров является скрининговой. Если в ней выявлены отклонения, то рекомендуется расширенное обследование:

- определение уровней Д-димера, антитромбина III, протеин С, S и других;
- определение волчаночного антикоагулянта и других маркеров антифосфолипидного синдрома.

10. Гемостатические препараты

Данную группу условно делят на три подгруппы: лекарства, способствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов, тромбообразованию и уменьшающий активность фибринолитической системы.

Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов – тамзилат (дицинон)

Эти препараты влияют на сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостатической системы организма. Их используют при микроциркуляторном (капиллярном) типе кровоточивости.

Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Гемостатическому действию, обусловленному активацией формирования тромбопластина в месте повреждения мелких сосудов и способствует повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, что, в конечном счете, приводит к остановке или уменьшению кровоточивости. Увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ретракцию (уплотнению), практически не влияет на концентрацию фибриногена и протромбиновое время.

Уменьшает выход жидкости и диapedез (выхода форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов) через неповреждённые стенки мелких кровеносных сосудов (капилляров и венул) в окружающие ткани) форменных элементов крови из сосудистого русла, улучшает микроциркуляцию. Не оказывает сосудосуживающего действия. Восстанавливает патологически измененное время кровотечения.

Транексамовая кислота. Гемостатический препарат. Ингибитор фибринолиза - ингибитор перехода плазминогена в плазмин.

Транексамовая кислота специфически ингибирует активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в фибринолизин (плазмин), тем самым подавляют процесс фибринолиза, то есть растворения фибринового сгустка.

Обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии). Также транексамовая кислота за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием.

11. Антитромботические препараты

Антитромботические препараты условно делят на три подгруппы:

- антиагреганты;
- антикоагулянты;
- фибринолитики.

Эти препараты назначают при гиперагрегации и гиперкоагуляции.

Антиагреганты - средства, препятствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель (плавикс), пентоксифиллин)

Показания к применению. Профилактика тромбозов коронарных сосудов, сосудов мозга и нижних конечностей, а также для предупреждения тромбообразования после шунтирования кровеносных сосудов и протезирования клапанов сердца, при ретинопатии у больных сахарным диабетом.

Важно отметить, что антиагреганты предупреждают в меньшей степени венозный, а в большей степени — артериальный тромбоз (!), тогда как антикоагулянты значительно более эффективны при венозных тромбозах.

Антикоагулянты - средства, препятствующие образованию фибриновых тромбов (гепарины: гепарина натриевая и кальциевая соли, фраксипарин, кливарин; антагонисты витамина К: неодикумарин, варфарин, синкумар, фепромарон, фенилин)

Антикоагулянты уменьшают или ликвидируют чрезмерную (патологическую) активацию свертывающей системы крови, развившуюся по «внутреннему» или «внешнему» (витамин К-зависимому) механизму.

Низкомолекулярные гепарины блокируют процесс свертывания крови, угнетая в большей степени преимущественно активность фактора Ха, некоторые из них незначительно оказывают влияние на снижение образования протромбиназы (активатора протромбина) и активность фактора Па. Протромбиназа— сложный комплекс, состоящий из активированных факторов свертывания Ха и Va и др. факторов, который формируется на поверхности мембран тромбоцитов в присутствии ионов кальция. В процессе свертывания крови образуется как тканевая, так и кровяная протромбиназа. При применении антикоагулянтов количество образовавшейся протромбиназы очень мало, оно недостаточно для перевода протромбина в тромбин.

К пероральным антикоагулянтам, прямым ингибиторам фактора свертывания крови Ха (активированного фактора Стюарта–Прауэра) относят Апиксабан (Эликвис), Ривароксабан (Ксарелто).

Апиксабан является мощным прямым ингибитором фактора свертывания крови Ха. Он избирательно и обратимо блокирует активный центр фермента, угнетает активность протромбиназы. Для реализации его антитромботического действия не требуется наличия антитромбина III. В результате ингибирования фактора свертывания крови Ха изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется активированное тромбопластиновое время и протромбиновое время. Препарат опосредованно влияет на агрегацию тромбоцитов, оказывая антиагрегантный эффект.

Важно! При временном перерыве в терапии Апиксабаном (преднамеренном или случайном) возрастает риск тромбоза. Пациентов следует проинструктировать о необходимости избегать таких

перерывов. При временной остановке антикоагуляционного лечения по любым причинам оно должно быть возобновлено как можно скорее.

Не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени и с повышенным риском кровотечений, во время беременности и в период грудного вскармливания.



Ривароксабан (Ксарелто) — высокоселективный дозозависимый прямой ингибитор фактора Ха. Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Ривароксабан, 2,5 мг, применяют с целью профилактики смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений, инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома; 10 мг — в профилактике венозной тромбоземболии у пациентов, которым проводят обширные ортопедические хирургические вмешательства на нижних конечностях, 15 и 20 мг — для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии, а также с целью профилактики их рецидивов и для профилактики системной тромбоземболии и инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.

Антагонисты витамина К (неодикумарин, варфарин)

Антикоагулянты непрямого действия. Подавляют синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени.

Активаторы фибринолиза применяют для растворения свежих тромбов и эмболов в качестве средств скорой помощи.

Фибринолиз - растворение нитей фибрина. Для стимуляции фибринолиза можно использовать фибринолизин или препараты, способствующие переходу содержащегося в крови профибринолизина в фибринолизин.

Фибринолизин, имея большую молекулярную массу, не проникает вглубь тромба, действует только на свежие, рыхлые сгустки фибрина до их ретракции и как всякий белок вызывает образование антител, и на него часто возникают аллергические реакции.

Активаторы фибринолизина: стрептокиназа (стрептаза) и стрептодеказа ("иммобилизованный" фермент, оказывающий пролонгированное фибринолитическое действие). Стрептокиназа - фермент, выделенный из гемолитического стрептококка, имеет меньшие по сравнению с фибринолизином размеры молекул, лучше диффундирует в кровяной сгусток, способствуя переходу профибринолизина в фибринолизин.

Активным и малотоксичным фибринолитиком является урокиназа - фермент, образующийся в почках и действующий аналогично стрептокиназе. Однако трудность получения и высокая стоимость препарата ограничивает возможность его использования.

Урокиназа напрямую активирует плазминоген — белок, который в крови находится в неактивной форме. Превращаясь в плазмин, этот фермент разрушает основу тромба — белок фибрин. В отличие от антикоагулянтов, которые лишь препятствуют образованию новых тромбов, урокиназа непосредственно растворяет уже сформировавшиеся сгустки.

Фортелизин — это фибринолитический препарат, который применяют для растворения тромбов при острых сосудистых катастрофах. Его действующее вещество — рекомбинантный белок фортеплазе (белок, который получают с помощью встраивания гена, кодирующего нужный белок, искусственно в геном клетки-хозяина (микроорганизма, дрожжевой клетки, клетки насекомого или млекопитающего), и её собственный аппарат синтезирует этот белок, созданный на основе аминокислотной последовательности стафилокиназы).

Фортеплазе активирует плазминоген — белок, который растворяет фибриновые сгустки (тромбы). Ключевое преимущество препарата — его высокая фибринселективность: он связывается только с тем плазминогеном, который уже приклеился к фибрину в тромбе, и не воздействует на плазминоген в системном кровотоке. Это снижает риск кровотечений.

После связывания с фибриновым сгустком препарат активирует плазминоген, образуя с ним тройной комплекс. Этот комплекс и разрушает фибрин в тромбе.