



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 22

**АНТИХИПЕРЛИПИДЕМИЧНИ
ЛЕКАРСТВА**

Проф. Пламен Пейков, дф

Антихиперлипидимични лекарства

Антихиперлипидимичните лекарства намаляват концентрациите на липопротеините.

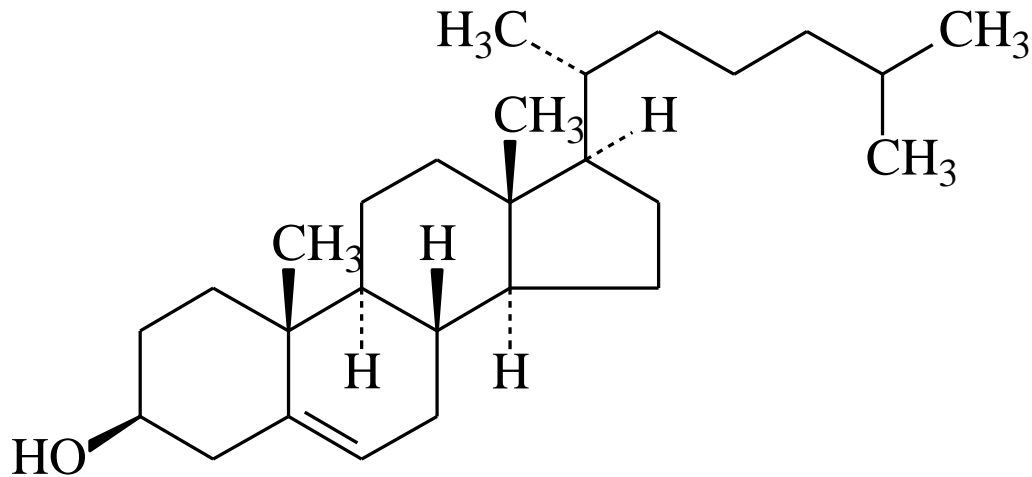
Обикновено се предписват, когато други рискови фактори за исхемична болест на сърцето са контролирани или елиминирани.

Най-важните рискови фактори са затлъстяване, диабет, хипертония и бездействие.

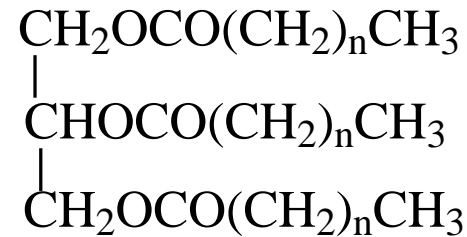
Диетичната интервенция е много важна за редуцията на повишени концентрации на липидите и тя трябва да се комбинира с липидопонижаващи лекарства.

Антихиперлипидимични лекарства

Cholesterol



Триглицериди, естери
на глицерола с мастни к-ни $n = 4-40$



Холестеролът и триглицеридите са неразтворими във вода и се транспортират заедно от червата до черния дроб и периферните тъкани под формата на неразтворими комплекси – **липопротеини** (комплекси от липиди и протеини).

Според своята плътност, те се разделят на:

ХИЛОМИКРОНИ – големи частици,

съставени главно от триглицериди и са основна форма за транспорт на мазнините от храната;

НИСКОПЛЪТНОСТНИ ЛИПОПРОТЕИНИ (LDL)

и **МНОГО НИСКОПЛЪТНОСТНИ**

липопротеини (VLDL) – главни холестерол

пренасящи липопротеини в плазмата;

ВИСОКОПЛЪТНОСТНИ липопротеини (HDL) – съдържат 20-30% от

циркулиращия в кръвта холестерол и могат

да участват в неговия транспорт от периферните тъкани,

обратно към черния дроб.

НИСКОПЛЪТНОСТНИ ЛИПОПРОТЕИНИ (LDL)

МНОГО НИСКОПЛЪТНОСТНИ ЛИПОПРОТЕИНИ (VLDL)

ВИСОКОПЛЪТНОСТНИ ЛИПОПРОТЕИНИ (HDL)

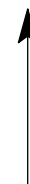
LDL, лош cholesterol

HDL, добър cholesterol

ПРИ ХИПЕРТОНИЯ

LDL И VLDL

HDL

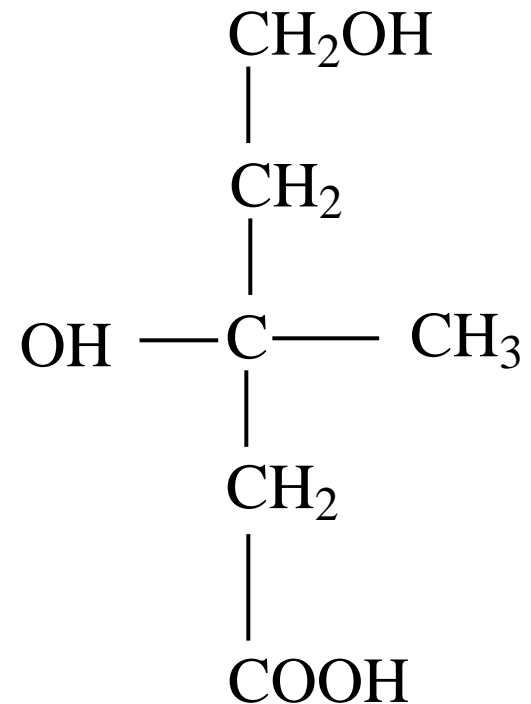


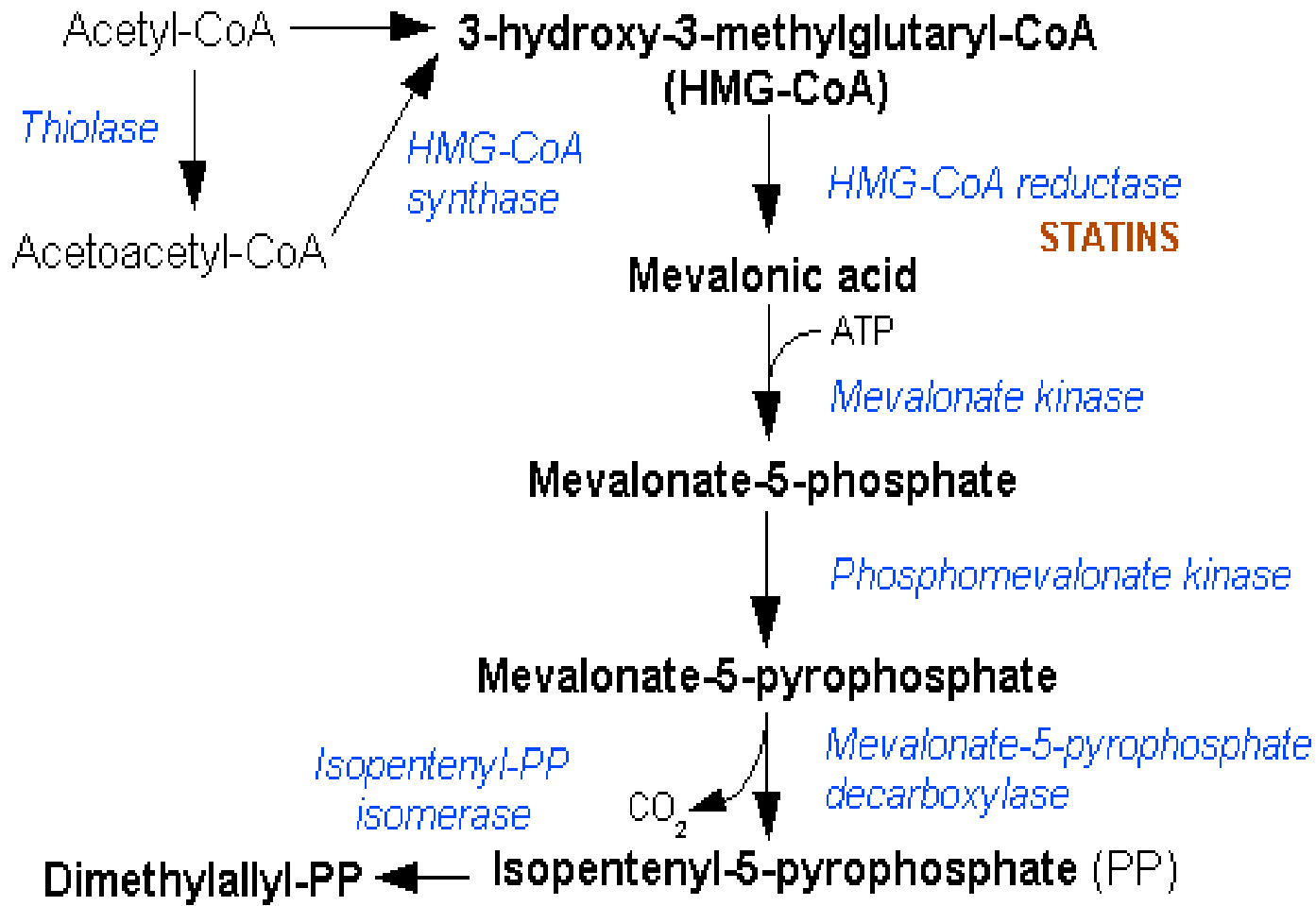
Класификация “фибрати” “стати́ни”

Mevalonic acid

“статины”-инхибират HMG-CoA-reductase

3-hydroxy-3methylglutaryl-
coenzyme A reductase
(HMG-CoA reductase)

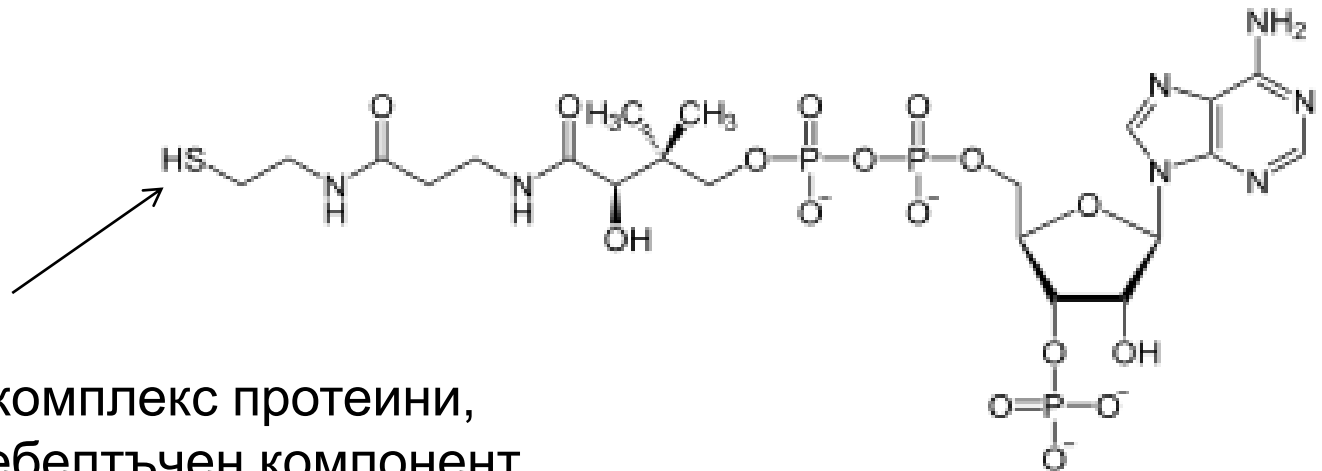




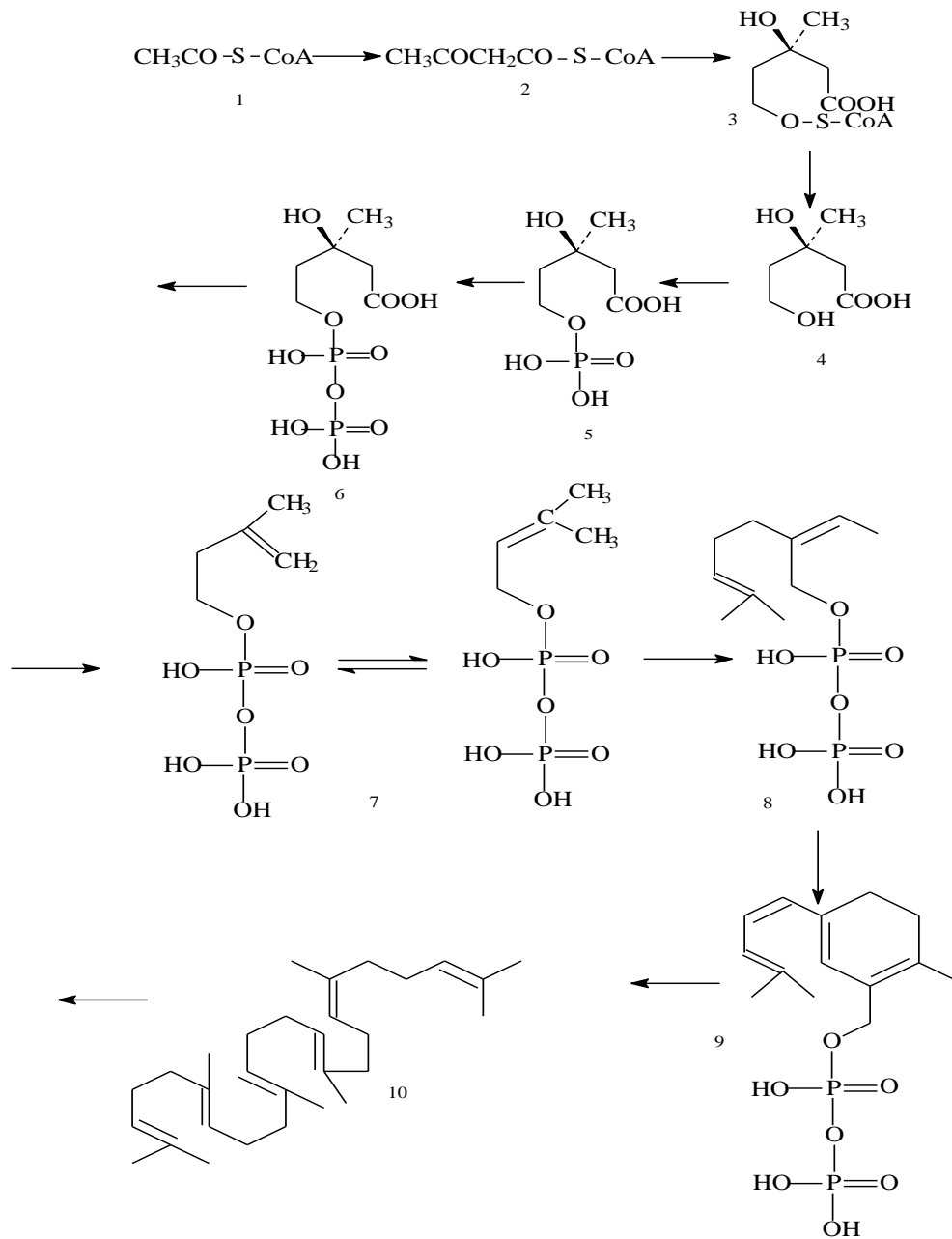
Диметилалил пирофосфат
(dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP)) и
изопентил пирофосфат
(isopentenyl pyrophosphate (IPP))
са прекурсори при биосинтеза на
стероидите.

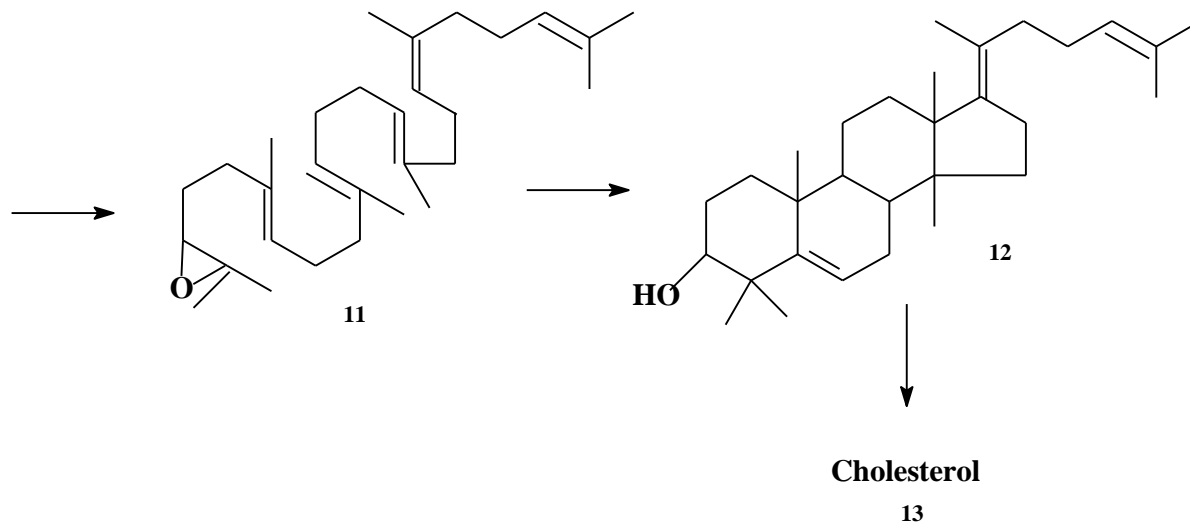
Биосинтез на стероидни хормони

Прекурсор при биосинтеза на стероидните хормони е Коензим А (Coenzyme A, CoA, CoASH, HSCoA), по-точно Ацетилкоензим А ($\text{CH}_3\text{CO-S-CoA}$). Коензим **A** има значение за синтеза и окислението на мастни киселини и Pyruvic acid ($\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{H}$) и е с определена роля в различни биохимични процеси. Коензимите са органични, не-пептидни молекули и представляват небелтъчната част на протеидите (простетична група) на ензимите.



Протеиди - комплекс протеини,
съдържащи небелтъчен компонент.





Схемата е: Ацетилкоензим А (1) - Ацетоацетилкоензим А (2) - 3-Метил-3-
 гидрокси-

Глутарилкоензим А (3) - Мевалонова к-на (4) - Мевалонат-5-фосфат (5) -
 Мевалонат-5-пирофосфат (6) – Диметилаллилпирфосфат (7) –
 Геранилпирофосфат (8) – Фарнезилпирофосфат (9) – Сквален (10) – 2,3-
 Оксидосквален (11) – Ланостерол (12) – Холестерол (13).

Последният етап, превръщането на Ланостерол в Холестерол преминава
 през 19 реакции.

Холестеролът е необходим за изграждането, подържането на клетъчни
 мембрани и е
 прекурсор при биосинтеза на стероидните хормони.

“фибрати”

Клиника 1970 г.

Механизъм на действие 1990 г.

Фибратите активират

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), особено PPAR α
и така се благоприятства метаболизма на липидите.

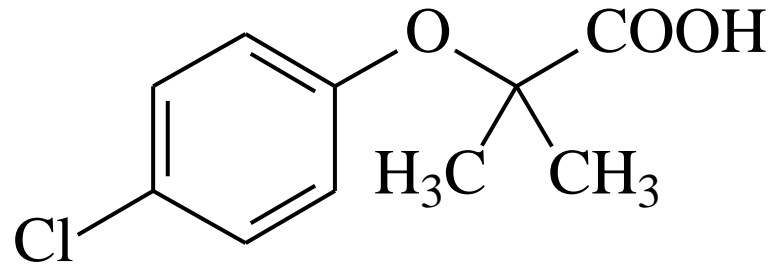
Те са тясно свързани с клетъчния метаболизъм на въглехидрати,
липиди, протеини и клетъчното обособяване.

Те са **агонисти** на PPAR-а рецепторите, намиращи се в много видове клетки на организма. PPAR (peroxisome proliferators-activated receptor alpha) е транскрипционен фактор, който кодира протеини, контролиращи липопротеиновия метаболизъм. Активирането на този рецептор води до намаление на плазмените триглицериди и до **увеличение** на липопротеините с **висока плътност**. Ефектът върху липопротеините с **ниска плътност** е **променлив** и варира от липса на ефект до слабо понижение.

“фибрати”

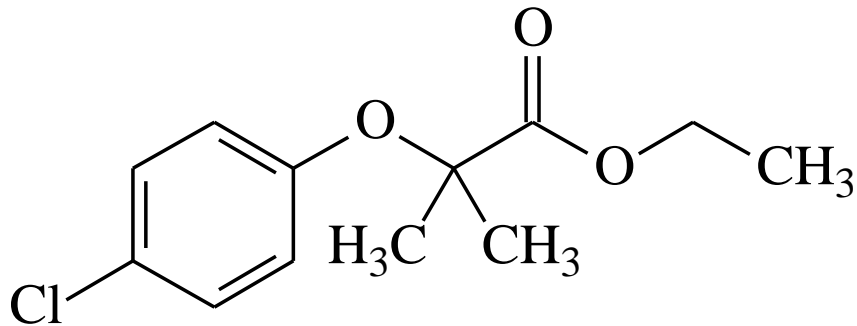
Clofibric acid

Clofibric acid е метаболит на холестерола.



2-метил-2-(4-хлорофенокси)пропанова к-на

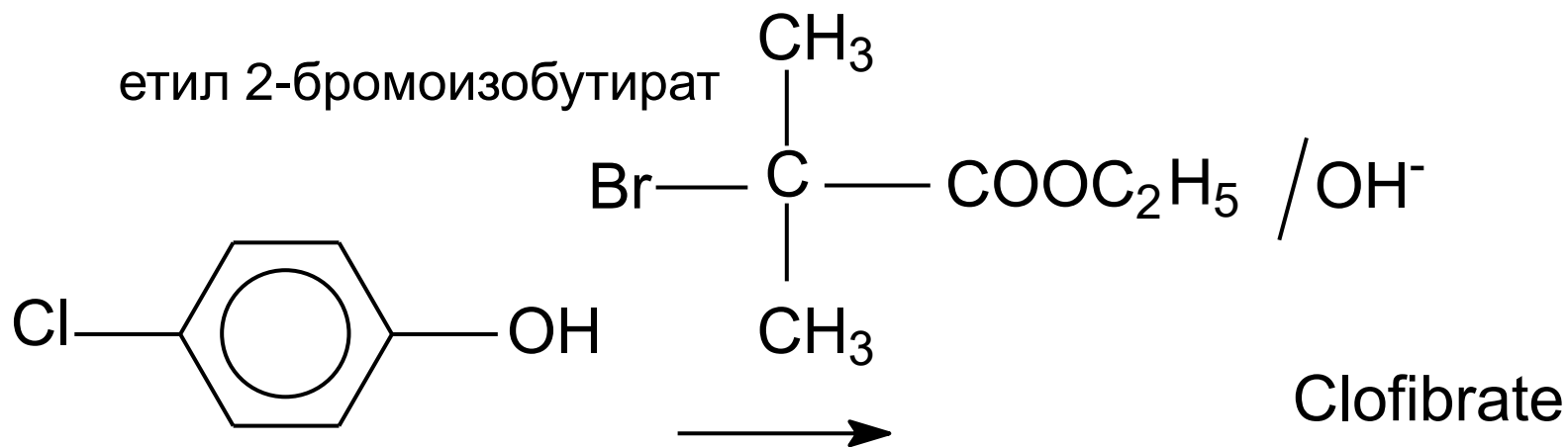
Clofibrate



Ph Eur

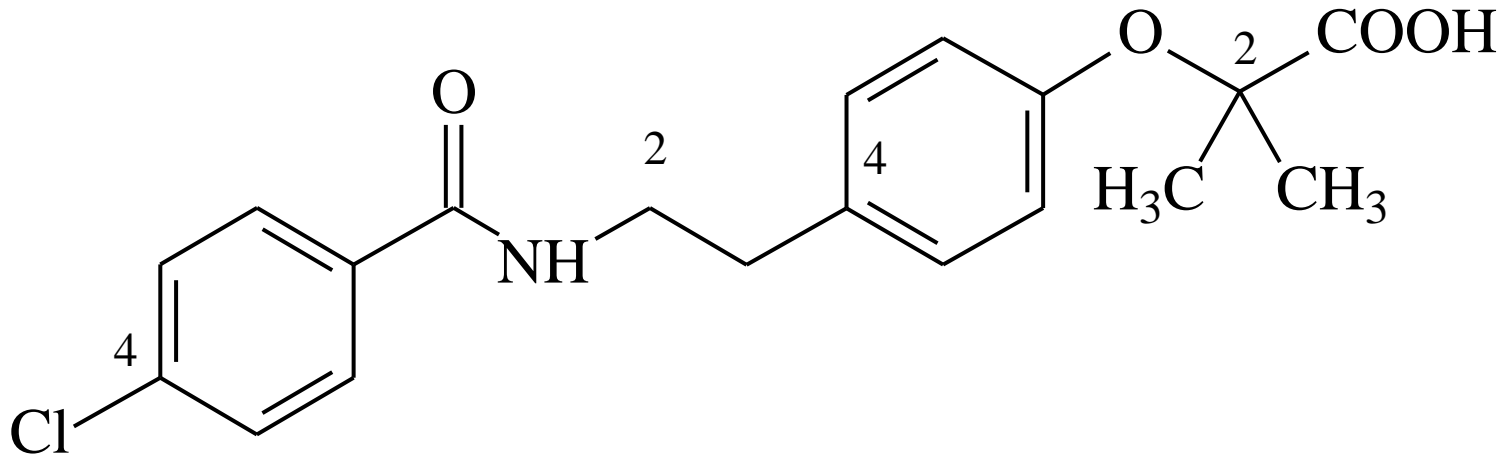
ethyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropionate

Получаване Синтез на Williamson



търси Eu PH

Bezafibrate

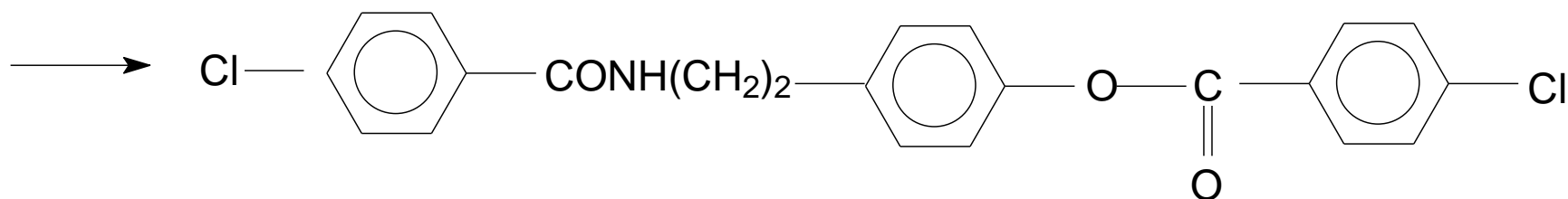
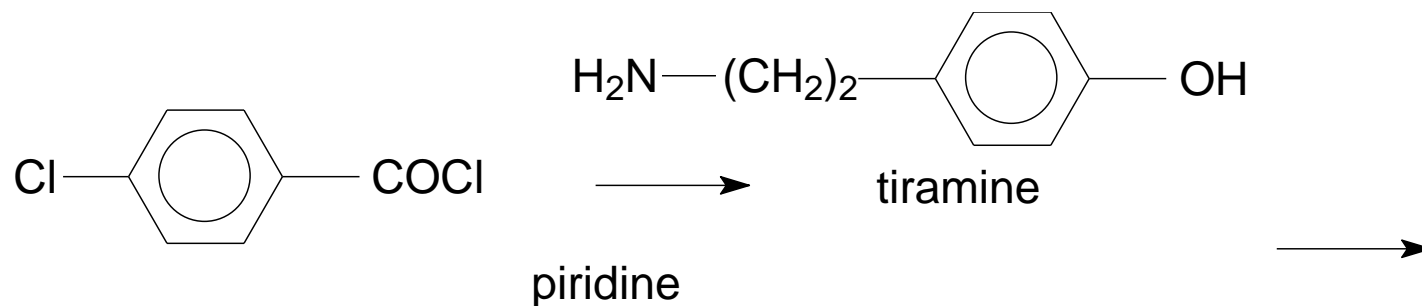


2-метил-2-[4-[2[(4-хлоробензоил)амино]етил]
фенокси]пропанова киселина

Ph Eur

2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]ethyl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid

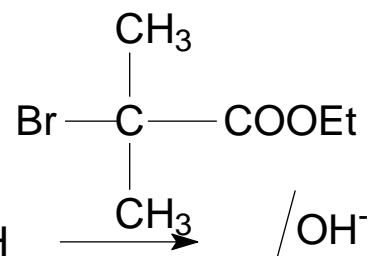
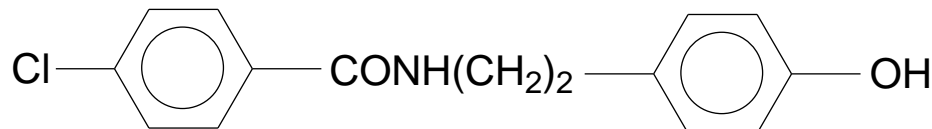
Получаване Bezafibrate



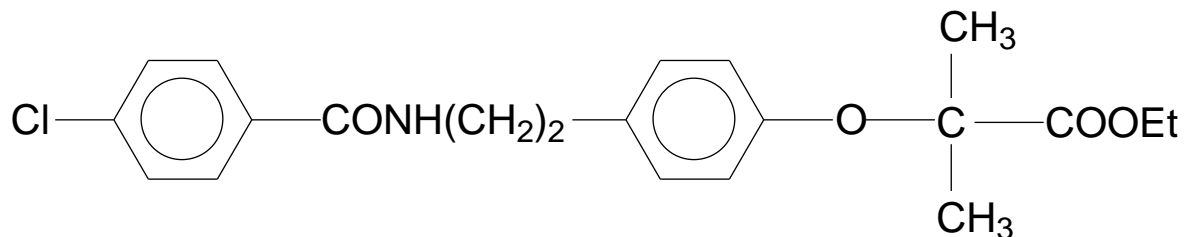
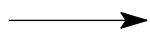
ди-N,O-(4-хлоробензоил)тирамин

ди-N,O-(4-хлоробензоил)тирамин

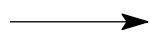
KOH/H₂O



40-55°C

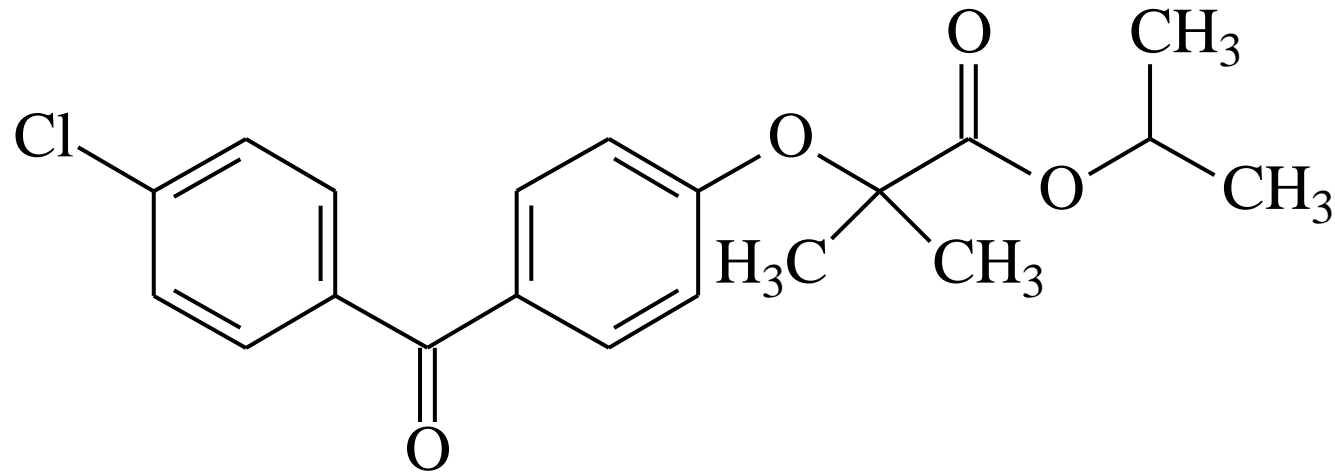


OH⁻



Bezafibrate

Fenofibrate

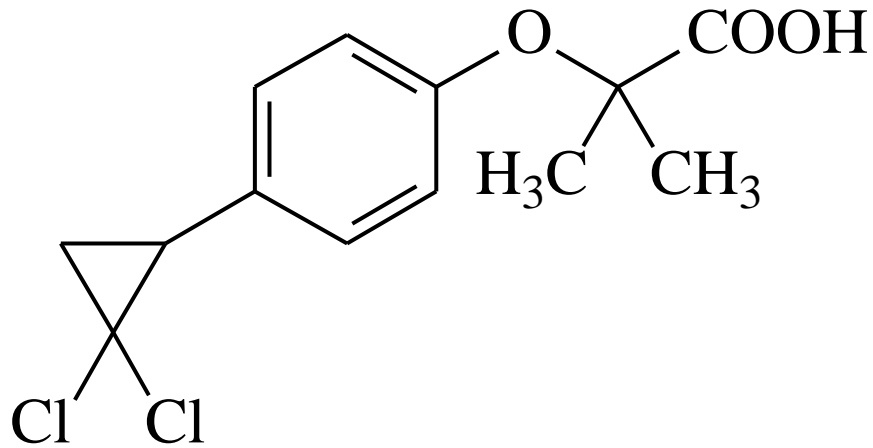


изопропилов естер на
2-метил-2-(4-(4-хлорбензоил)фенокси)пропанова к-на

Ph Eur

1-methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoate

Ciprofibrate

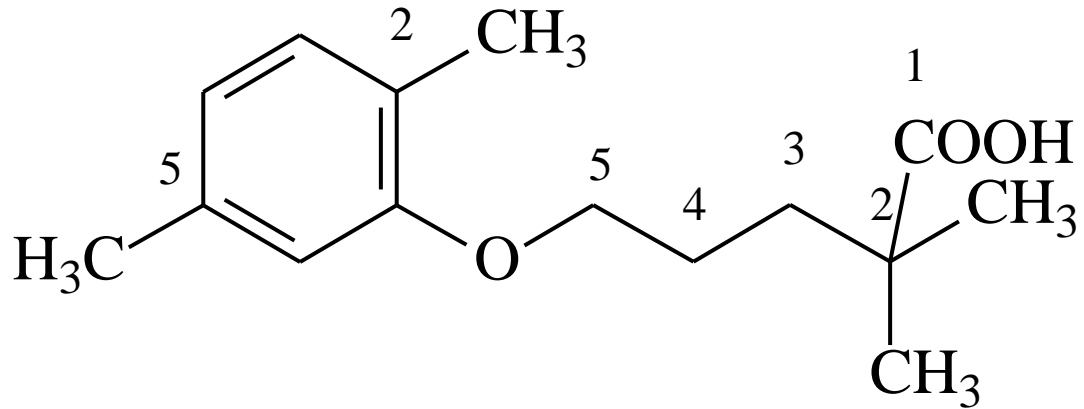


2-[4-(2,2-дихлороциклопропил)фенокси]-
2-метилпропанова киселина

Ph Eur

2-[4-[(1*RS*)-2,2-dichlorocyclopropyl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid

Gemfibrozil



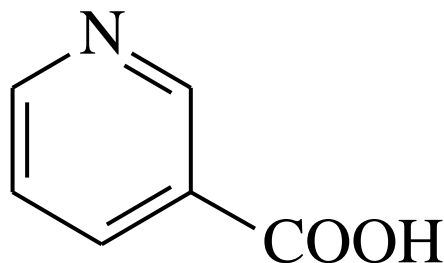
2,2-диметил-5-(2,5-диметил)феноксипентанова к-на

Ph Eur

5-(2,5-Dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid

Производни на пиридина

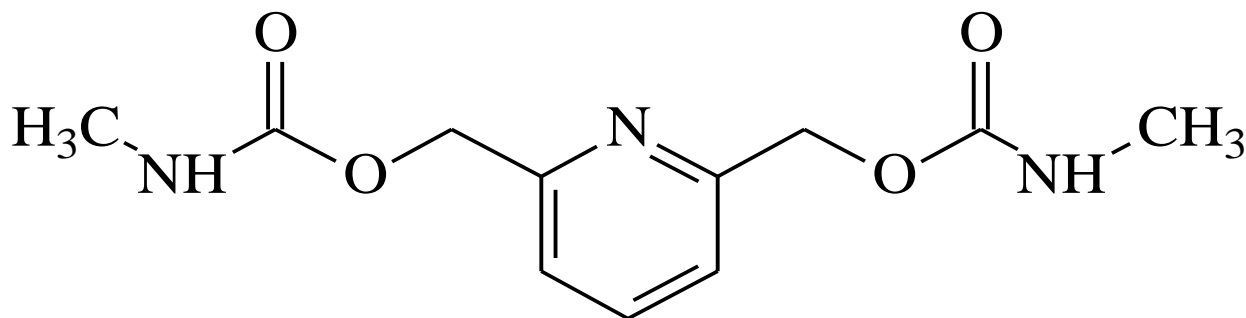
Nicotinic acid



Ph Eur

pyridine-3-carboxylic acid

Pyridinol Carbamate



2,6-пиридиндиметанол-бис(метилкарбамат)

“Статини”

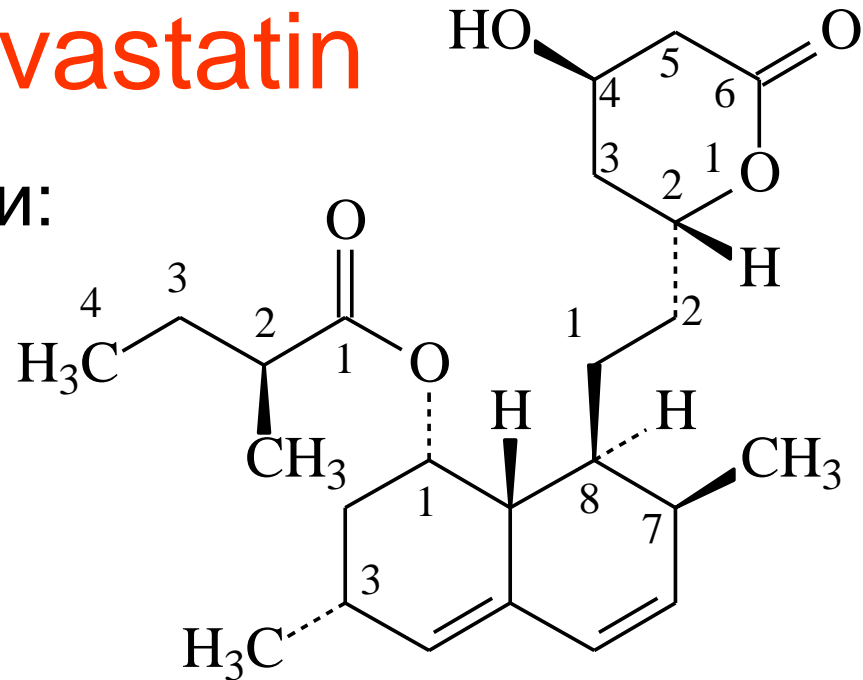
Lovastatin

1987

Ферментация на гъби:

Aspergillus terreus;

Monascus ruber.



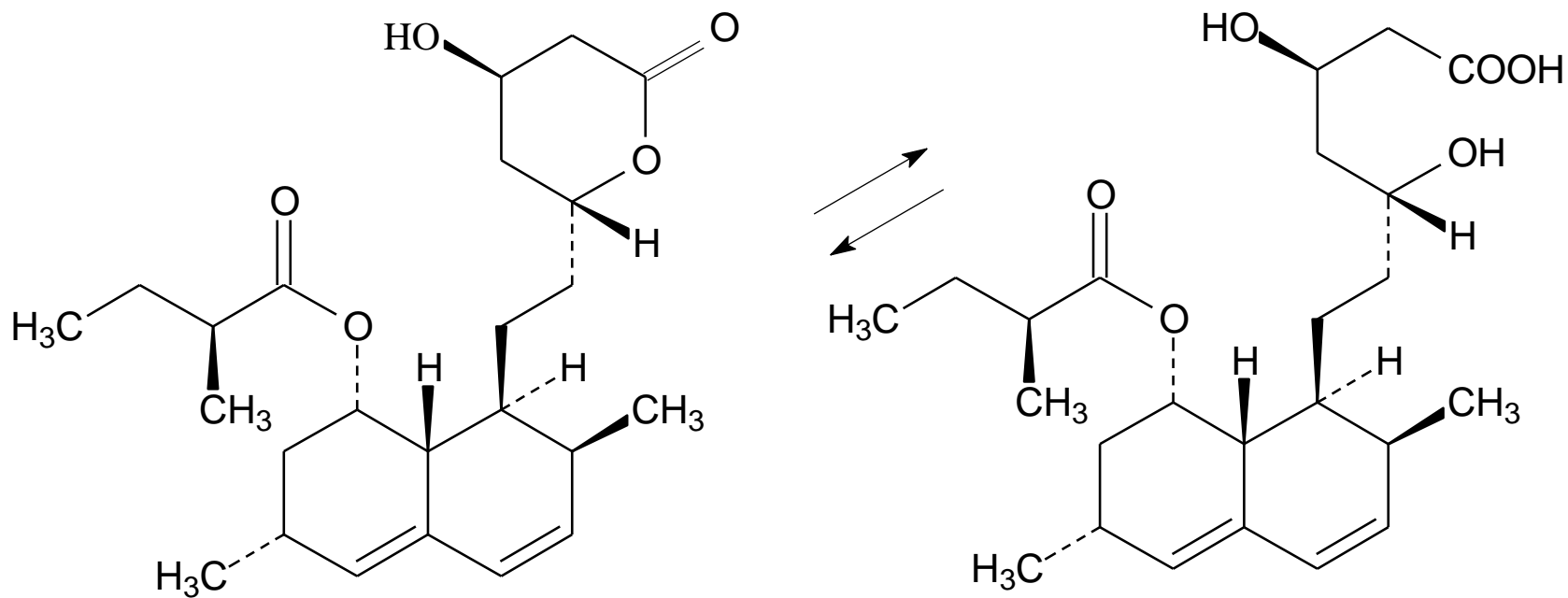
(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-хидрокси-6-оксотетраhydro-2*H*-пиран-2-ил]етил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-хексахидронафтален-1-ил (2*S*)-2-метилбутаноат

(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-

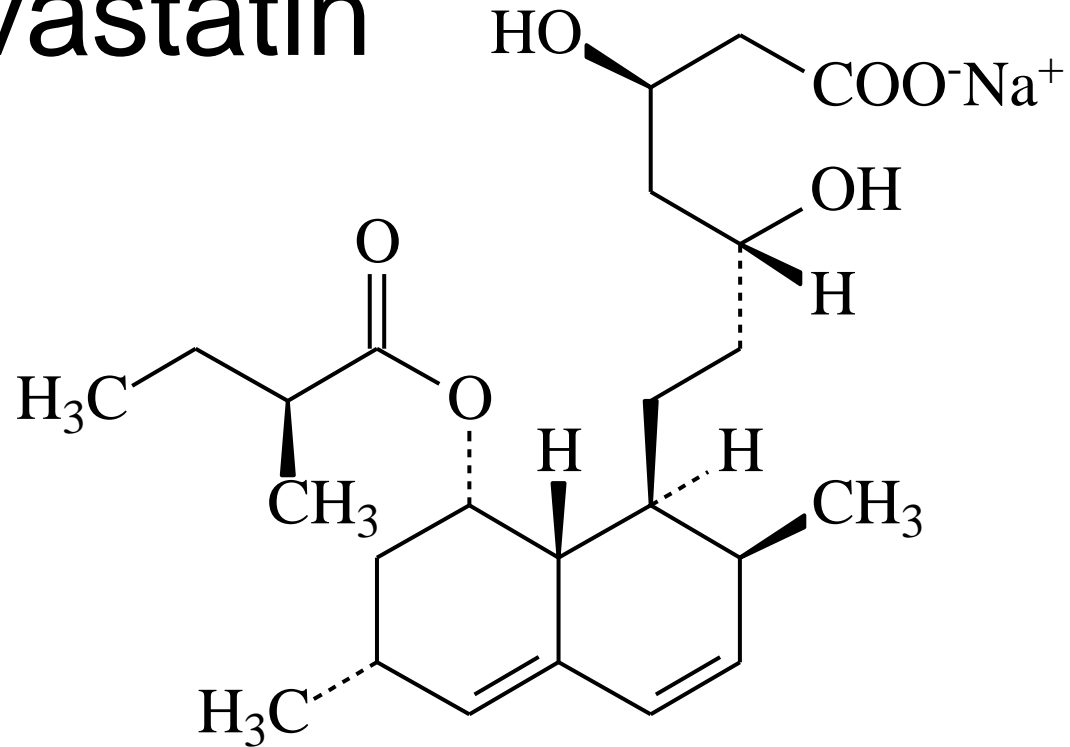
3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl (2*S*)-2-methylbutanoate

Ph Eur

В структурно отношение е лактон и *in vivo* бързо хидролизира до бета-хидрокси киселина, която е силен инхибитор на HMG-CoA reductase.



Pravastatin

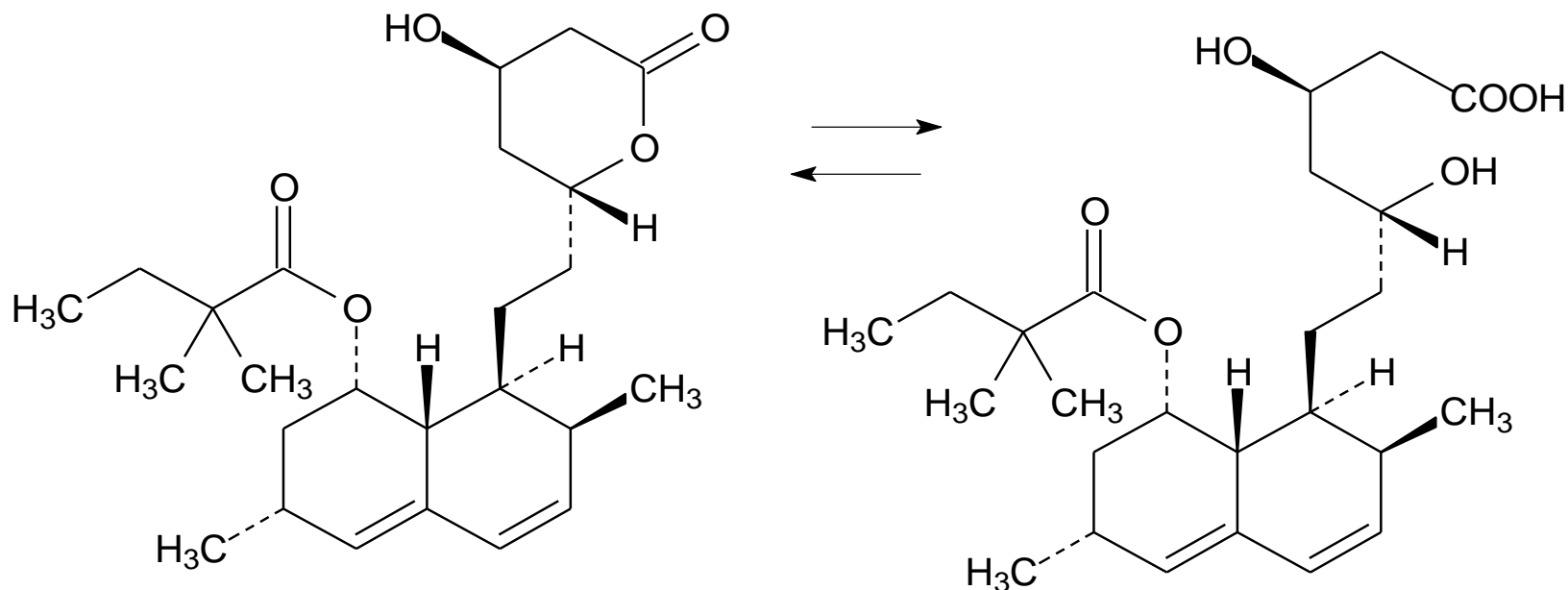


Ph Eur

Pravastatin Sodium

Sodium (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8*aR*)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(2*S*)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl]heptanoate

Simvastatin



(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-хидрокси-6-ооксотетраhydro-2*H*-пиран-2-ил]етил]-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8*a*-гексахидронафтален-1-ил 2,2-диметилметилбутаноат

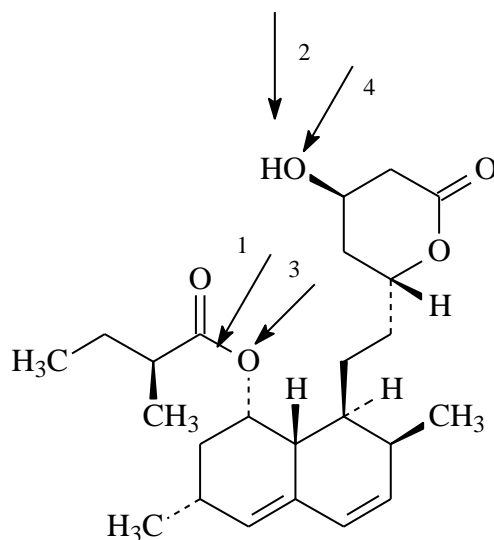
Ph Eur

(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8*a*-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate

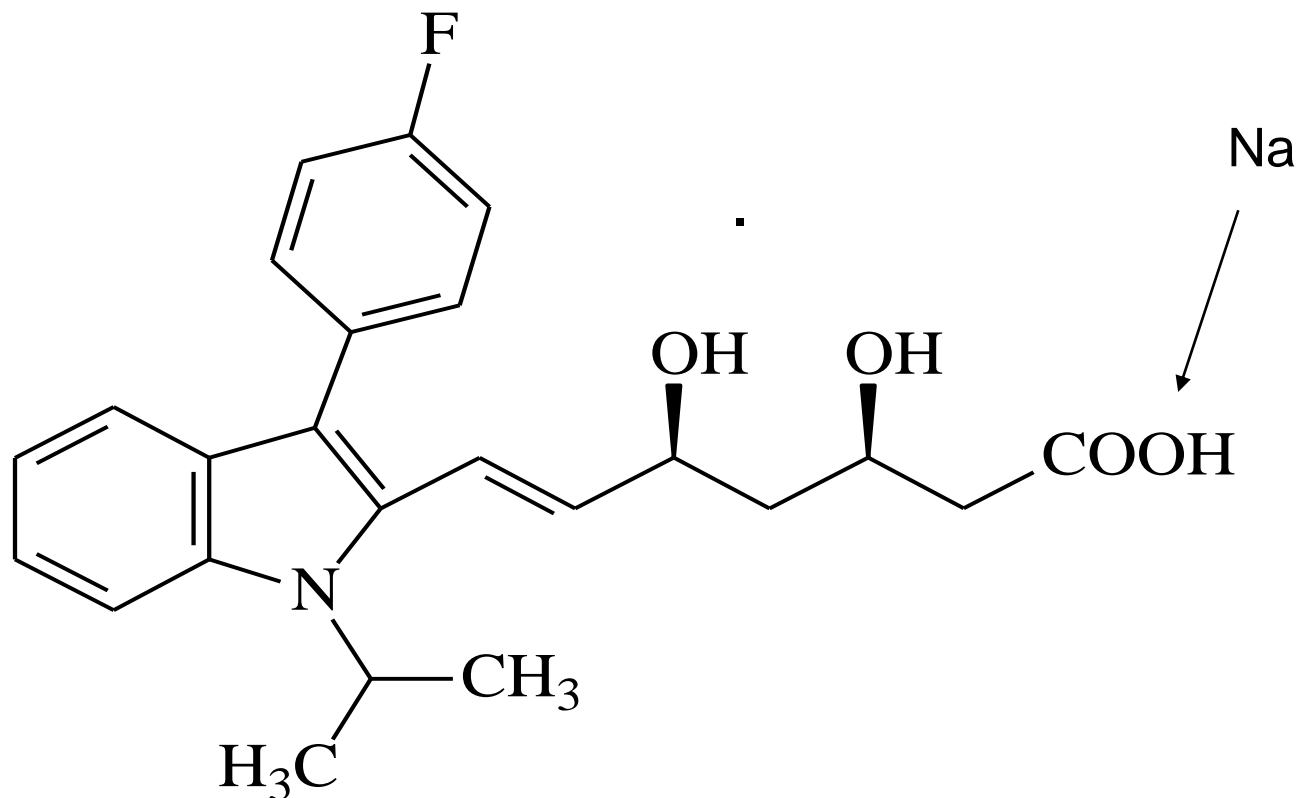
Simvastatin е полусинтетично производно на Lovastatin и се получава от него.

Подходът е хидролиза на естерната група (деацилиране) до получаването на съответния диол.

След това, защита на хидроксилната група в лактоновия пръстен, получаване на естера с 2,2-диметилбутирил хлорид и възстановяване на защитената хидроксилна група.



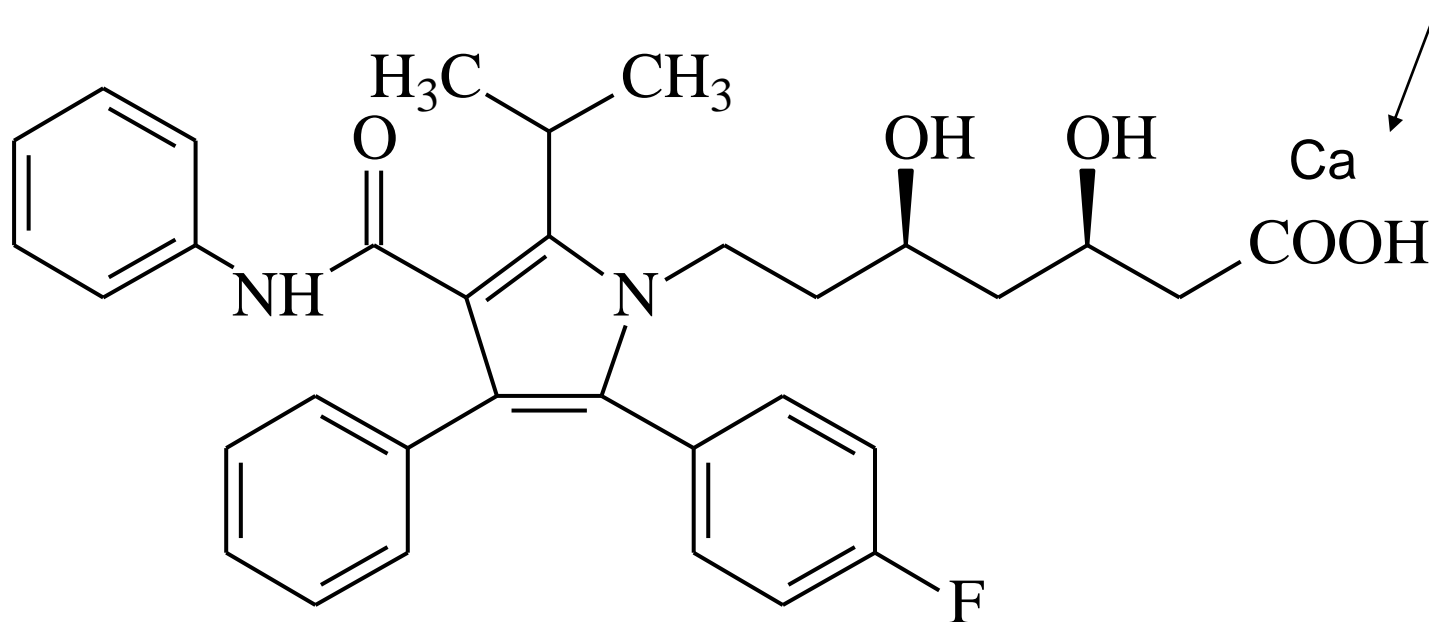
Fluvastatin



7-[3-(4-флуорофенил)-1-(1-метилетил)-1H-индол-2-ил]-
3,5-дихидрокси-6-хептенова киселина

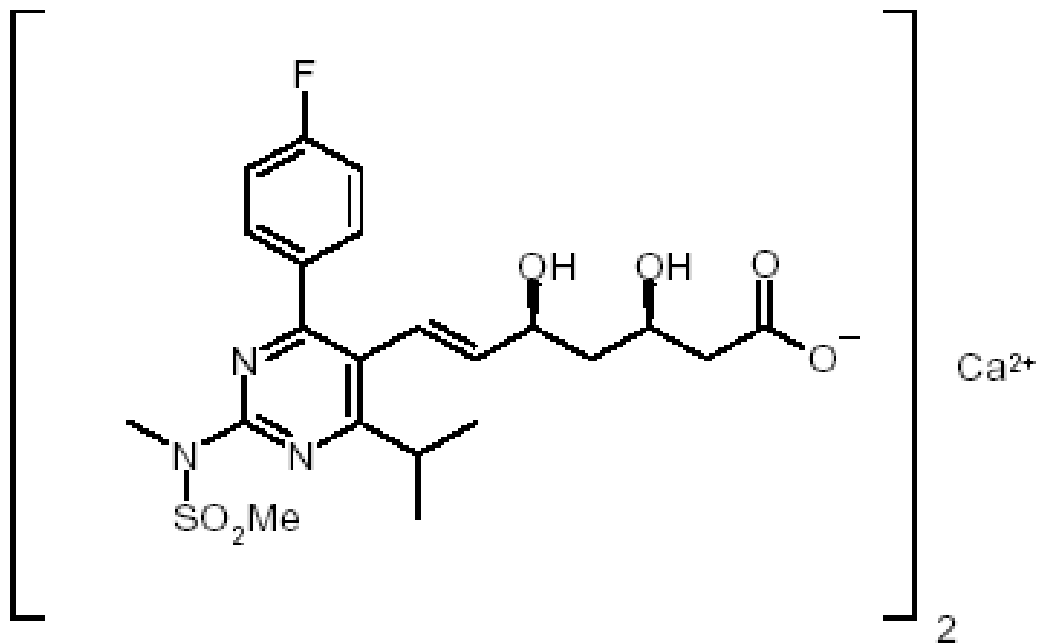
3R,5S,6E-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(propan-2-yl)-1H-indol-2-yl]-
3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

Atorvastatin



[R -(R* , R*)]-2-(4-флуорофенил)- бета, делта-дихидрокси-
5-(1-метилетил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-
1H -пирол-1-хептанова киселина
(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-
3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-(propan-2-yl)- 1*H*-pyrrol-1-yl]-
3,5-dihydroxyheptanoic acid

Rosuvastatin бис[(Е)-7-[4-(4-флуорофенил)-6-изопропил-2-[метил(метилсулфонил)амино] пиридин-5-ил](3R,5S)-3,5-дихидроксихепт-6-енова киселина] калциева сол



понижава високият **LDL-cholesterol**, общия cholesterol, триглицеридите и повишава **HDL-cholesterol**

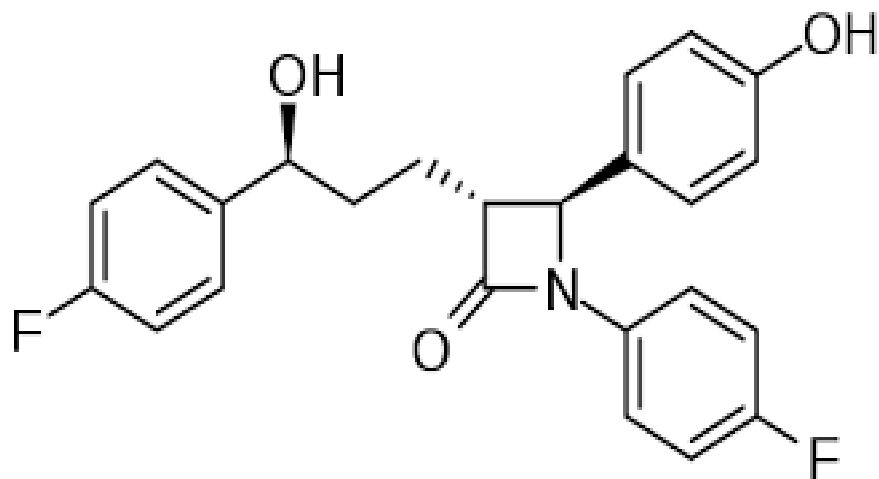
(3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid

Ezetimibe

Намалява абсорбирания в храносмилателния тракт на холестерол.

Инхибира абсорбцията на чревния холестерол.
Откриването и изследването на това лекарство започва в началото на 90-те години.

За разлика от други класове съединения, редуциращи холестерола, включително статини, Ezetimibe е уникален по това, че не влияе на абсорбцията на мазнини - разтворим хранителни вещества като мастноразтворими витамини и триглицериди.



(3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one
(3R,4S)-1-(4-флуорофенил)-3-[(3S)-3-(4-флуорофенил)-3-
хидроксипропил]-4-(4-хидроксифенил)азетидин-2-оне

Кръв – клетки; еритроцити, левкоцити и тромбоцити, които са суспендирани в течната ѝ съставна част - кръвната плазма.

Кръвосъсирване – поредица от физиологични процеси и механизми с определена последователност.

Лекарства, влияещи върху съсирваемостта на кръвта

Потискащи кръвосъсирването:

антикоагуланти и антитромбозни (анти тромбоцитни) лекарства.

Антикоагуланти: инхибитори на факторите на кръвосъсирването, с пряко или косвено действие (предотвратяват по-нататъшното кръвосъсирване в коронарните артерии).

Антитромбозни: антиагреганти (инхибират агрегацията на тромбоцитите и потискат тяхната адхезия към вътрешната повърхност на кръвоносните съдове) и фибринолитици (разрушават вече образувани кръвни съсиреци).

Стимулиращи кръвосъсирването:

коагуланти и антифибринолитици – стимулират биосинтеза на факторите на кръвосъсирването или стимулират образуването на фибрин.

Потискащи кръвосъсирването:
антикоагуланти и антитромбозни лекарства.

Антикоагуланти

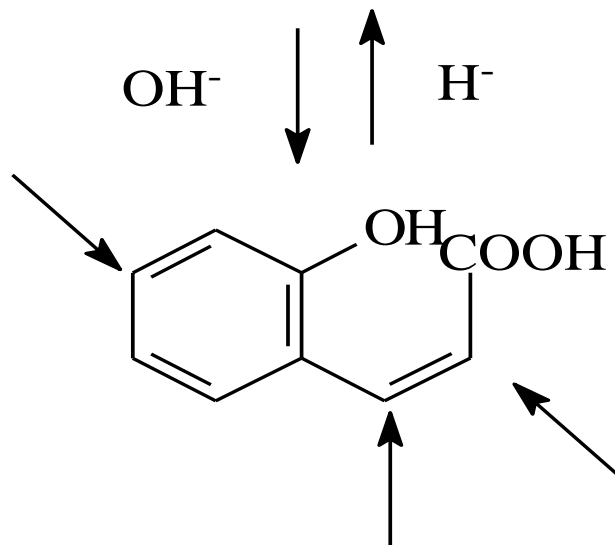
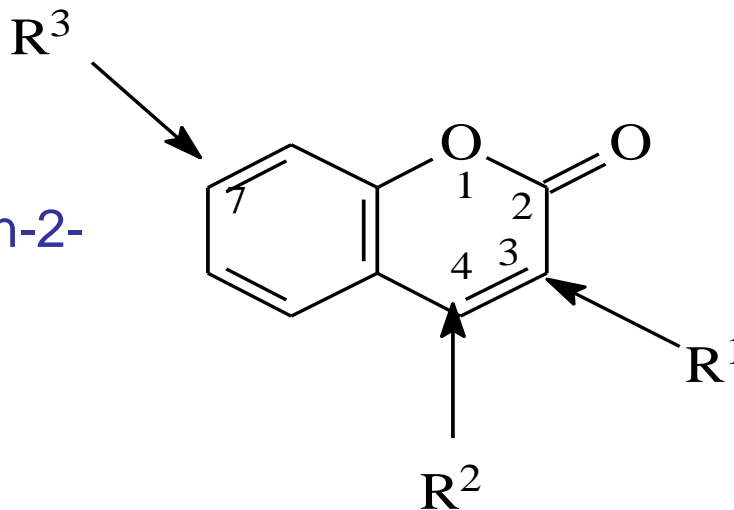
Най-общо: атакуват Vit. K редуктазата;
Vit. K има значение за биосинтез на
фактори на кръвосъсирването.

Потискащи кръвосъсирването

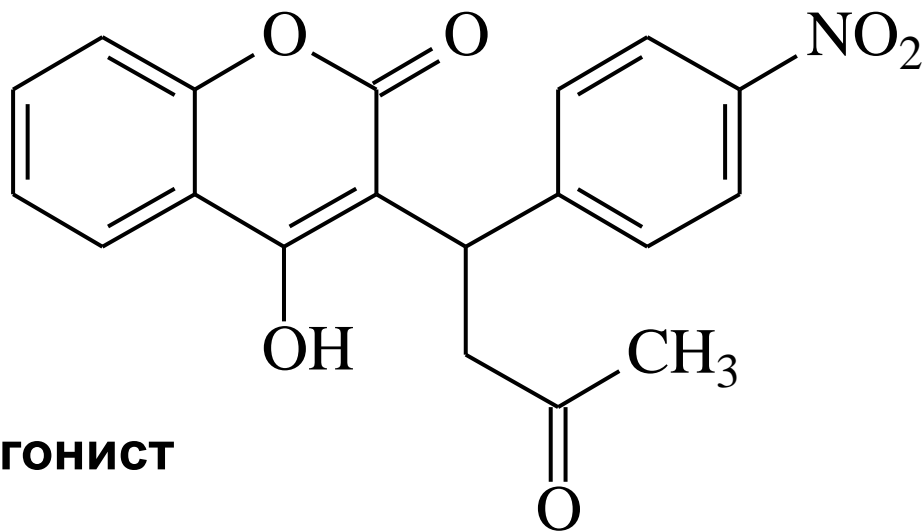
Кумарини

Coumarin (2H-chromen-2-one)

1-benzopyran-2-one



Аценоскумарол (Синтром)



Vitamin K антагонист

3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-4-гидроксикумарин

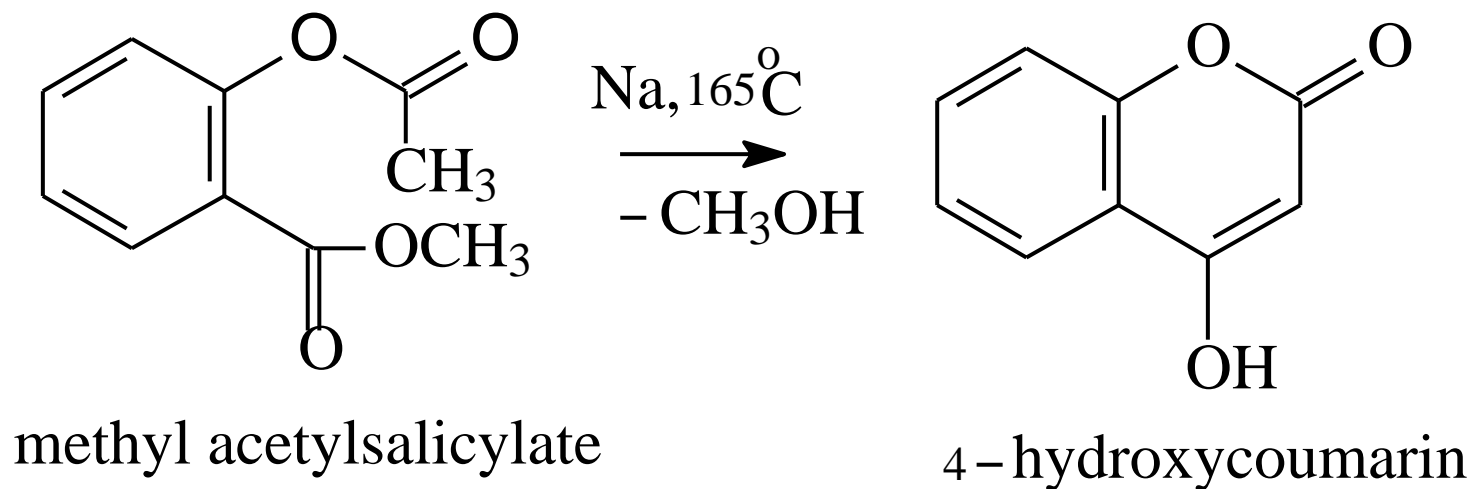
4-гидрокси-3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-2*H*-хромен-2-он

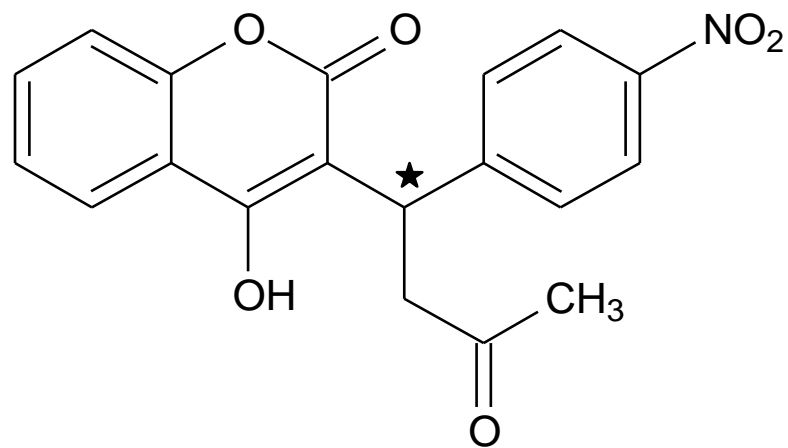
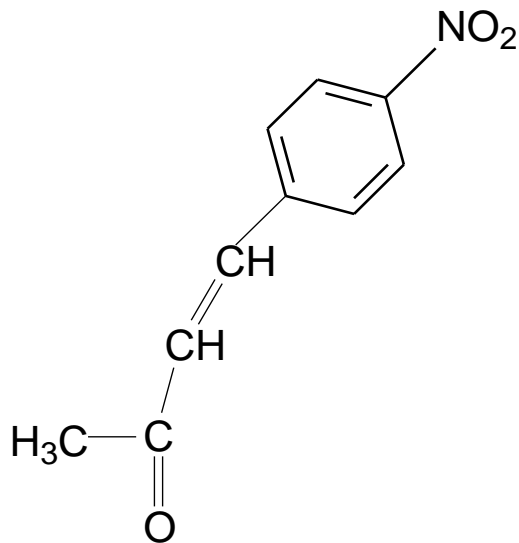
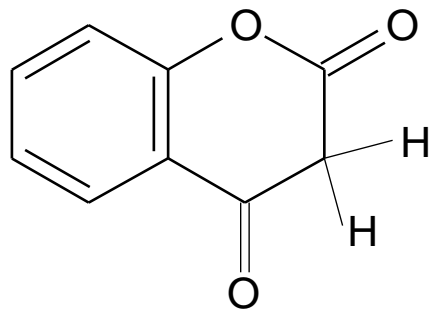
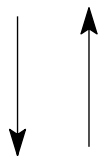
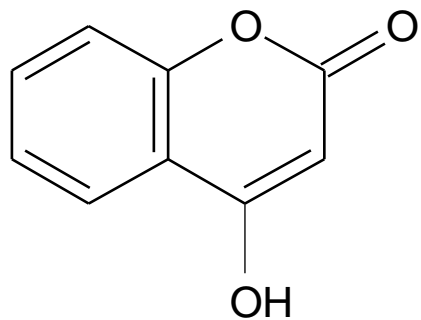
BP 2007

(*RS*)-4-hydroxy-3-(1-*p*-nitrophenyl-3-oxobutyl)coumarin

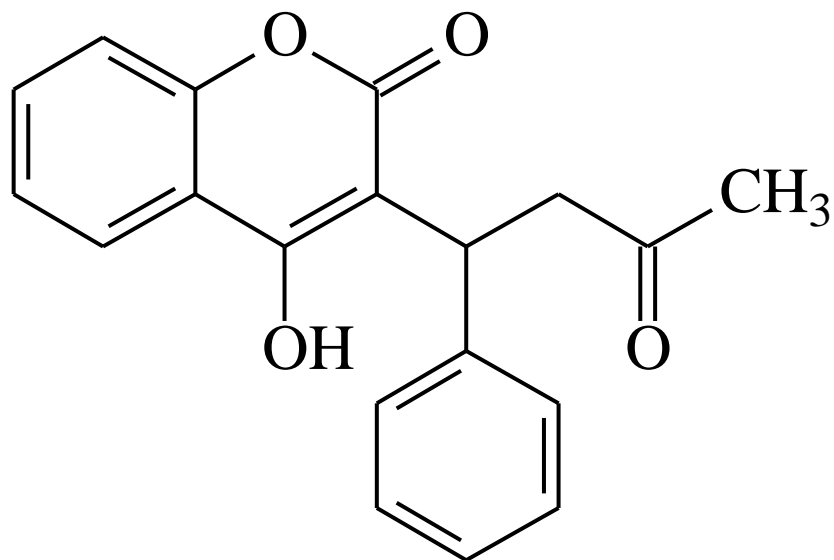
Аценоскумарол е антикоагулант и Vit. К антагонист.

Получаване Michael addition





Warfarin

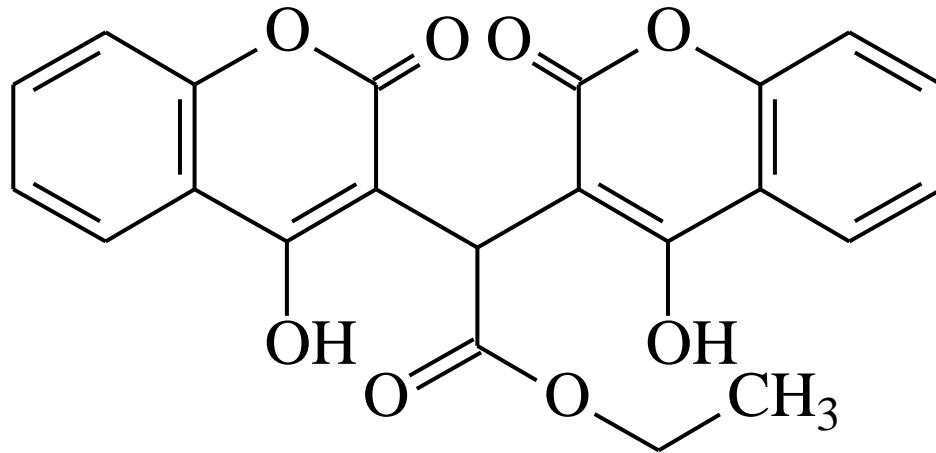


3-(3-оксо-1-фенилбутил)-4-гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он

Ph Eur **Warfarin Sodium**

sodium 2-oxo-3-[(1*RS*)-3-oxo-1-phenylbutyl]-2*H*-1-benzopyran-4-olate

Ethyl Biscoumacetate



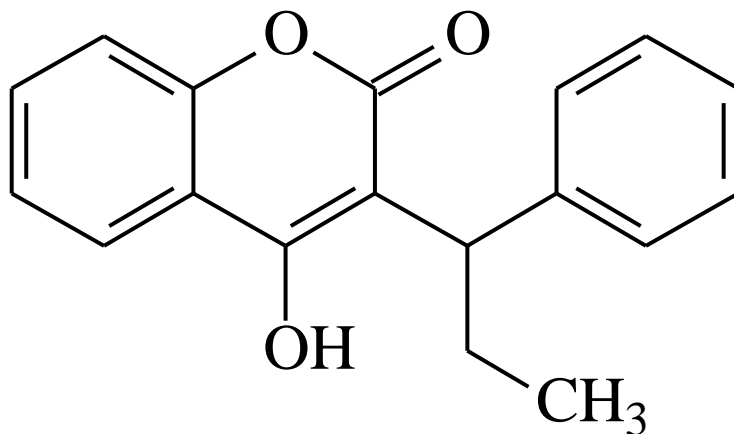
Ethyl biscoumacetate is a Vit. K antagonist.

етил бис-3,3l-(4-хидроксикумаринил)ацетат

хидролиза на естера – пелентанова к-на

ethyl 2,2-bis(4-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acetate

Phenprocoumon



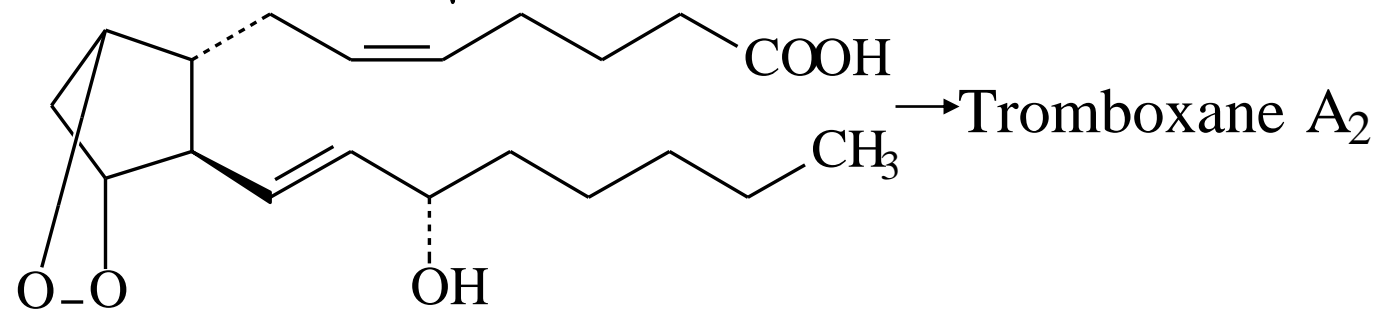
4-гидрокси-3-(1-фенилпропил)кумарин

(RS)-4-hydroxy-3-(1-phenylpropyl)-2*H*-chromen-2-one

Антитромбоцитни

Ацетилсалицилова киселина (ASA) – в ниски дози необратимо блокира ензима COX-1, инхибира синтеза на тромбоксан A₂ от арахидоновата киселина.

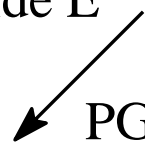
PGG₂



→ Tromboxane A₂

PGH₂

PG endoperoxide E
isomerase



PGE₂

PG endoperoxide
reductase

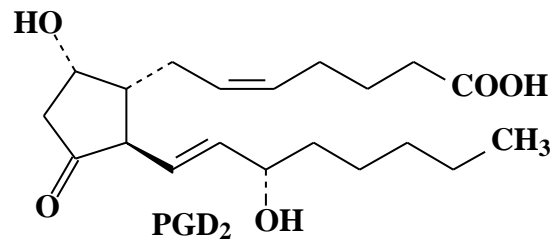
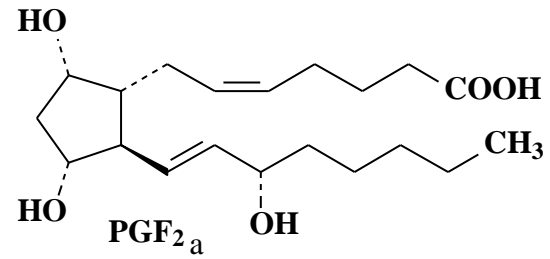
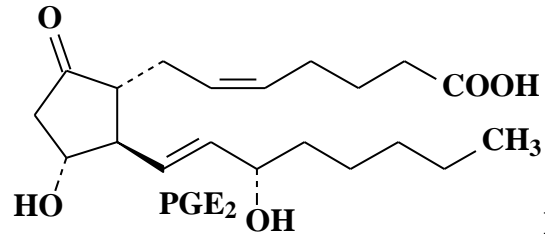


PGF_{2a}

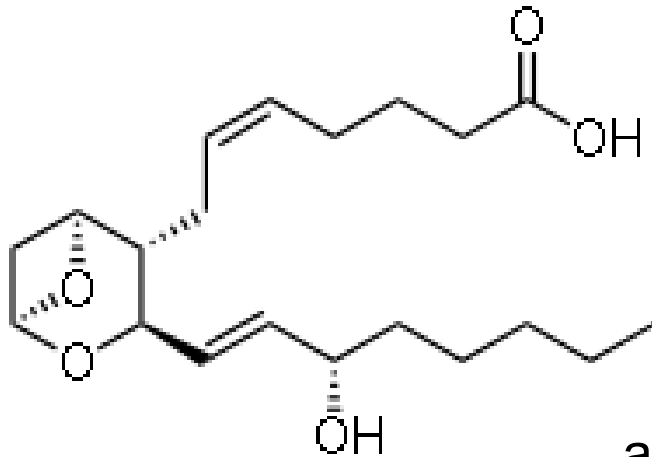
glutathione-S-
transferase



PGD₂



Thromboxane A2



Несъвместимо е лечение с антикоагуланти, анти тромбозни, антиагреганти и нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Thromboxane има протромботични свойства.

Aspirin

Ефекти:

Аналгетичен;

Антипиретичен;

Противовъзпалителен.

Още – **инхибира** продукцията на
tromboxane.

Първи от клас лекарства – нестероидни противовъзпалителни (NSAIDs)
, инхибирайки ензима cyclooxygenase.

1971, англичанинът Jon Robert Vane – **Aspirin инхибира**
простагландините и тромбоксаните,
1982 , става Нобелов лауреат.

tromboxane

Активира агрегацията на тромбоцитите.
Концентрацията на тромбоксана е в
равновесие с нивота на неговия
антагонист простаглицин.

Малки дози ацетилсалицилова киселина снижават агрегационната
способност на тромбоцитите.

циклооксигеназа (COX)

Биосинтез: арахидинова киселина – ендопероксиди (PGG₂, PGI₂) –
тромбоксан (A₂ B₂) и простаглицин.

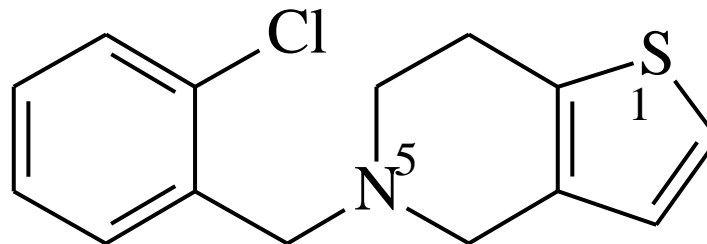
Антитромбоцитни

Ацетилсалицилова киселина (ASA) –
в ниски дози необратимо блокира
ензима COX-1, инхибира синтеза
на тромбоксан A2 от
арахидоновата киселина.

С друг строеж

Ticlopidine

Инхибира агрегацията на
тромбоцитите.



5-[(2-хлорофенил)метил]-4,5,6,7-
тетрахидротиено[3,2-с]пиридин хидрдхлорид

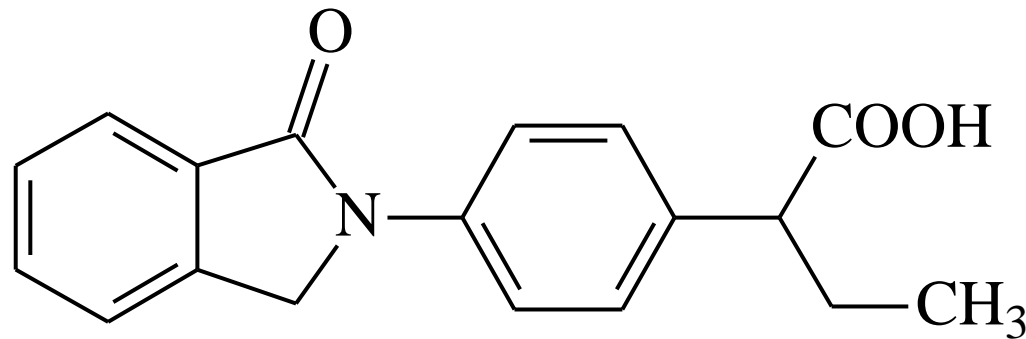
Ph Eur

Ticlopidine Hydrochloride

5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine hydrochloride

Platelet aggregation inhibitor

Indobufen

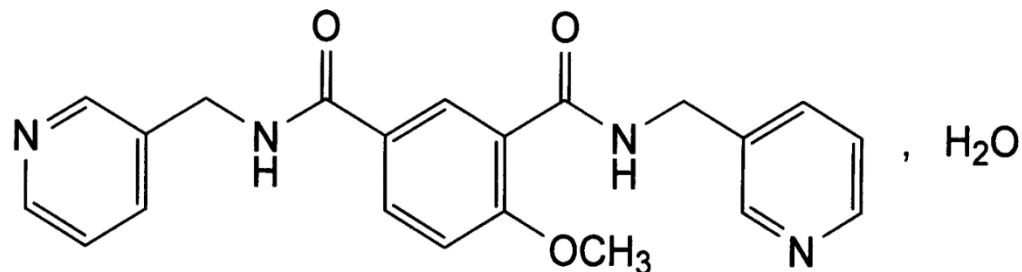


Инхибира агрегацията на тромбоцитите.

2-[4-(1-оксо-2-изоиндолил)фенил]-бутанова киселина

2-(4-(1-oxoisindolin-2-yl)phenyl)butanoic acid

Picotamide



Ph Eur

4-methoxy-*N,N'*-bis(pyridin-3-ylmethyl)benzene-1,3-dicarboxamide

4-метокси-*N,N'*-бис(пиридин-3-илметил)бензен-1,3-дикарбоксамид

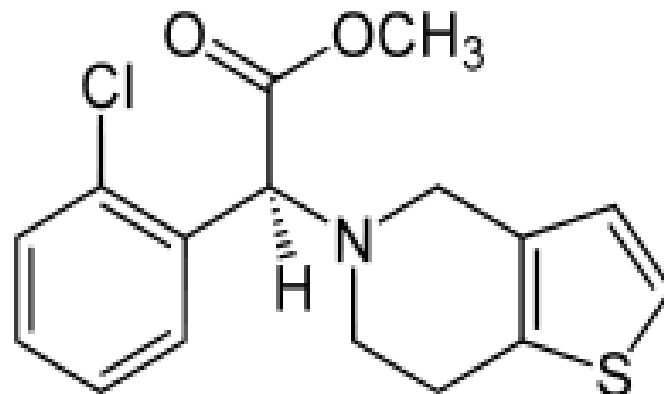
Инхибира агрегацията на тромбоцитите. Инхибира синтазата на тромбоксан и е инхибитор на рецептора на тромбоксана.

Clopidogrel (Plavix)

methyl (2S)-2-(2-chlorophenyl)-2-{4H,5H,6H,7H-thieno[3,2-c]pyridin-5-yl}acetate

метил (2S)-2-(2-хлорофенил)-2-{4H,5H,6H,7H-тиено[3,2-с]пиридин-5-ил}ацетат

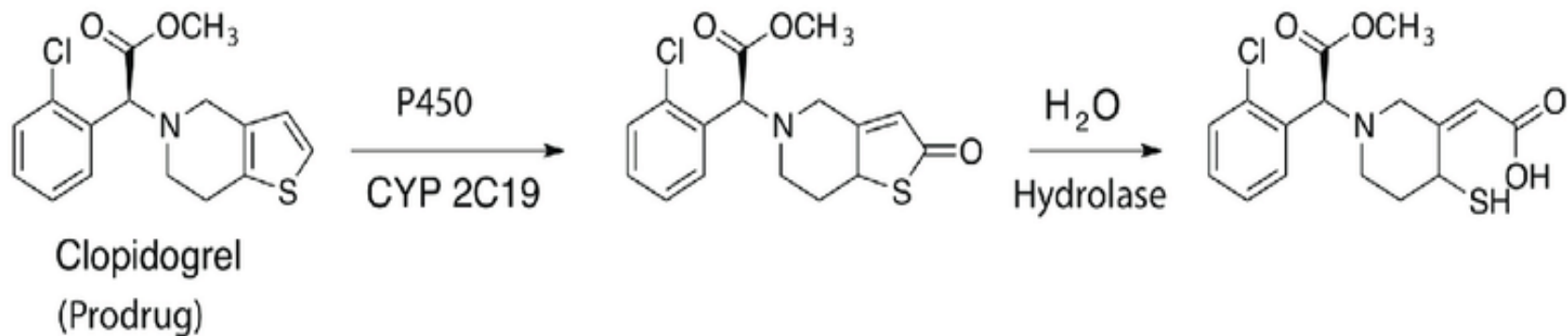
Тиенопиридиново производно



Clopidogrel е prodrug на тромбоцитен инхибитор.

1997 - удобрен

Clopidogrel действа, като блокира сцепването на тромбоцитите и не им позволява да образуват вредни съсиреци.

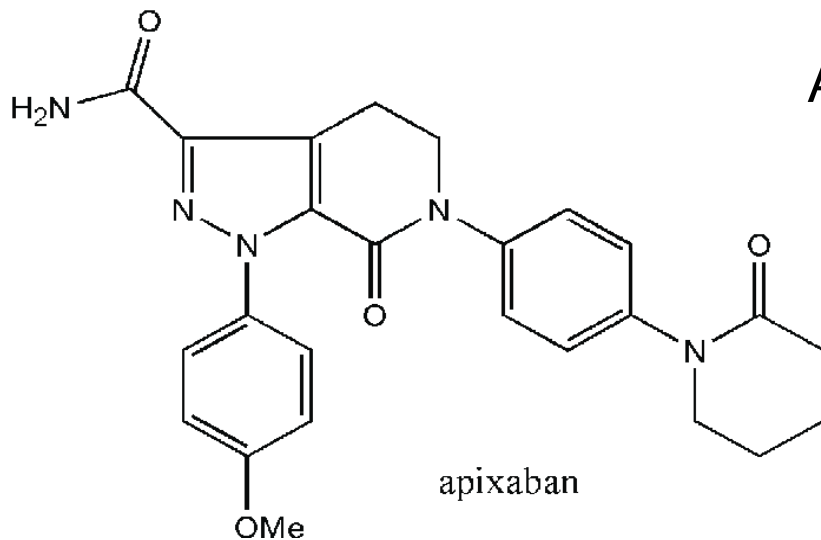


(2Z)-2-[1-[(1S)-1-(2-хлорофенил)-2-метокси-2-оксоетил]-4-сулфанилпиперидин-3-илиден]оцетна киселина

Apixaban (Eliquis)

Антикоагулант

1-(4-метоксифенил)-6-(4-(5-метил-2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-7-оксо-4,5,6,7-тетрахидро-1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-3-карбоксамид



Апихабан е одобрен от FDA на 28 декември 2012 г.

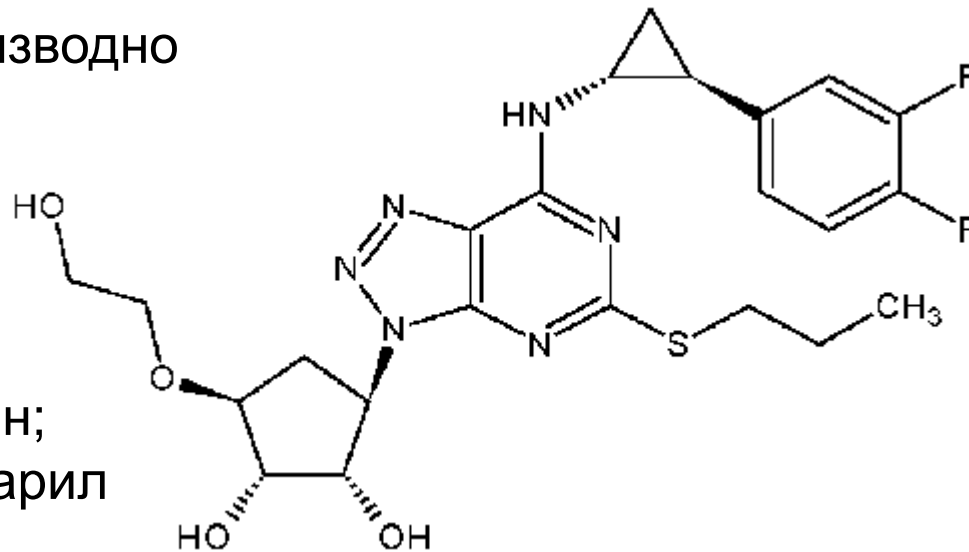
Използва се още и за профилактика на венозен тромбоемболизъм след протезиране на тазобедрената или на колянната става.

The Food and Drug Administration is a federal agency of the United States Department of Health and Human Services.

Apixaban - селективен, орално бионаличен и обратим директен инхибитор на свободен и свързан със съсиреци фактор на кръвосъсирването **Xa**, който катализира превръщането на протромбин в тромбин - крайният ензим за коагулация - отговорен за образуването на фибринов съсирек.

Ticagrelor (Brilique)

Триазолопиримидиново производно



Структура: триазолопиримидин;
органофлуорно съединение; арил
сулфид; вторичен амин;
хидроксиетер.

Ticagrelor е перорално антитромбоцитно лекарство,
инхибитор на агрегация на тромбоцитите.

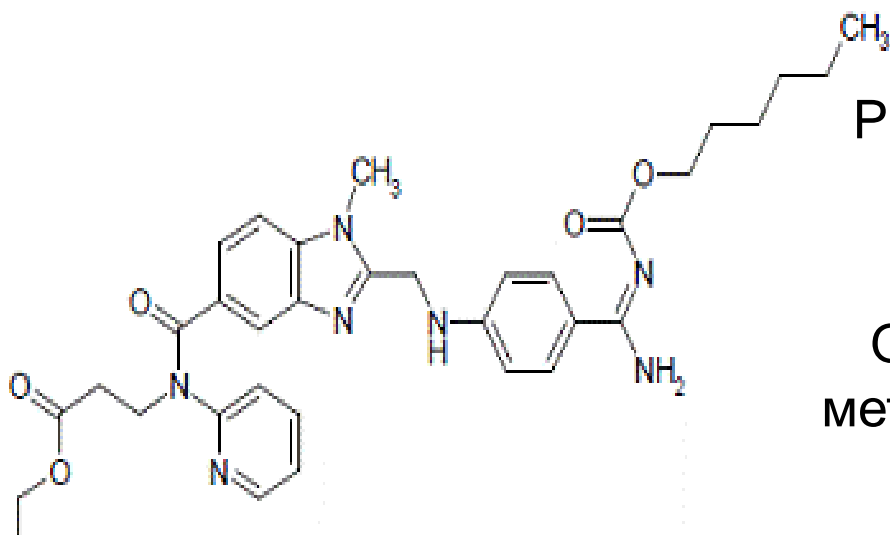
(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[[*(1R,2S)*]-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропил]амино]
-5-пропилсулфанилтриазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]
-5-(2хидроксиетокси)циклопентан-1,2-диол

Dabigatran etexilate (Pradaxa)

Pradaxa - предотвратява на образуването на кръвни съсиреци.

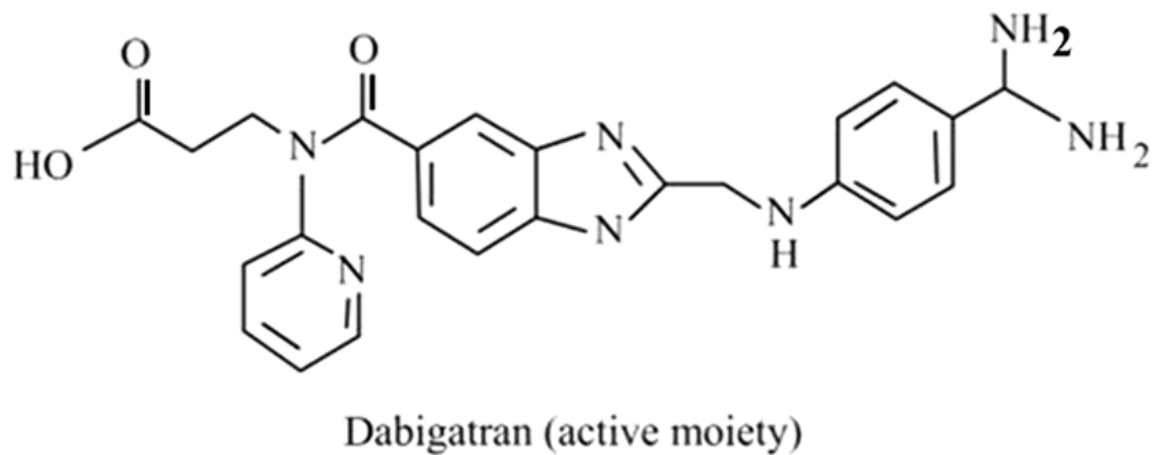
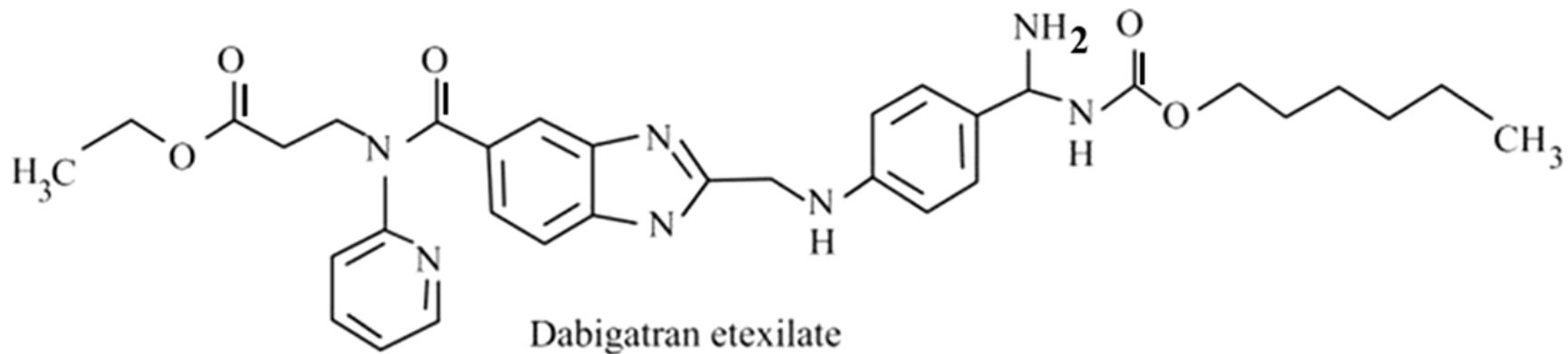
Антикоагулант

ethyl 3-[[2-[[4-[(*E*)-*N*-hexoxycarbonylcarbamimidoyl]anilino]methyl]-1-methylbenzimidazole-5-carbonyl]-pyridin-2-ylamino]propanoate



Prodrug $\xrightarrow{\text{serum esterase}}$ Dabigatran.

Орално пролекарство, което се метаболизира от серумна естераза до Dabigatran.



Dabigatran etexilate е орално пролекарство, което се метаболизира от серумна естераза до Dabigatran. Лекарството е конкурентен и обратим директен тромбинов инхибитор. Инхибирането на тромбина инхибира образуването на съсиреци.

Антикоагуланти с пряко действие

Heparin

1922 – открит в лабораторията на **Howell**

Изолиран: чревна лигавица на свине

1937 – клинична употреба

Хетерогенно лекарство от анионни, сулфатирани

гликозаминогликанови полимери от 3000 до 30 000 Da, Mol wt

6000 – 30000 (3 kDa до 30 kDa).

Heparin е мукополизахарид.

Ph Eur **Heparin Calcium**

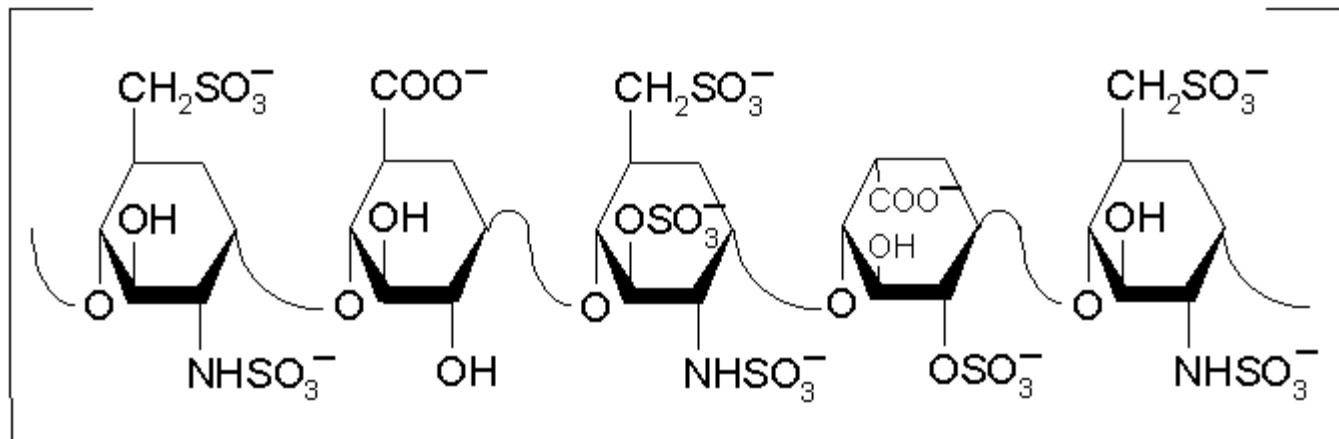
Ph Eur **Heparin Sodium**

Търговският heparin се изолира от говежди бял дроб
или свинска чревна лигавица.

Нерагін инхибира реакциите, които водят до съсирване на кръвта и образуването на фибринови съсиреци както *in vitro*, така и *in vivo*. Нерагін действа на множество места в нормалната коагулационна система.

Нерагін - антикоагулант , който предотвратява образуването на кръвни съсиреци.

Инхибира по-нататъшното съсирване.



Ph Eur

Heparin Calcium

Heparin calcium е калциева сол на sulphated glucosaminoglycan намиращ се в меката тъкан на млади животни (белите дробове на говедата или от чревната лигавица на прасета, говеда или овце..

При хидролиза се освобождават: D-glucosamine, D-glucuronic acid, L-iduronic acid, acetic acid and sulphuric acid.

Heparin Sodium

Ph Eur

Heparin sodium е натриева сол на sulphated glucosaminoglycan намиращ се в меката тъкан на млади животни.

При хидролиза се освобождават: D-glucosamine, D-glucuronic acid, L-iduronic acid, acetic acid and sulphuric acid.

Ниско-молекулни Heparins

Low-molecular-weight Heparins

Ph Eur

Соли на sulphated glucosaminoglycans, имайки средна молекулна маса по-малка от 8000.

Получаване-деполимеризация.

Цел – намаляване на микробиалното замърсяване, по-висока бионаличност, по-продължителен ефект.

low-molecular-weight heparin (LMWH)

Certoparin sodium	Enoxaparin sodium	Tinzaparin sodium
Dalteparin sodium	Nadroparin calcium	

Ниско-молекулните хепарини са антикоагуланти, действащи чрез инхибиране на крайния общ път на коагулационния път. Целта на коагулацията е кръв в съсирек, като по този начин предотвратява кръвенето. Последният общ път е превръщането на фибриноген във фибрин чрез активността на тромбина. Хепарините инхибират коагулацията чрез активиране на антитромбин III. Антитромбин III се свързва и инхибира фактор **Xa**. По този начин се предотвратява активирането на крайния общ път; Xa инактивиране означава, че протромбинът не се активира към тромбин, като по този начин не превръща фибриноген във фибрин за образуването на съсирек.

Коагуланти и антифибринолитици

Коагулационен път – блокиране на кървене или кръвоизлив.

1. Агрегация на тромбоцити, образуващи «тапа» на увреденото място.
2. Двата основни пътя на коагулация, вътрешни и външни, които се срещат в точка, за да формират общия път. Общият път активира фибриногена във фибрин. Тези фибринови субединици имат афинитет един към друг и се комбинират в нишки от фибрин, които свързват тромбоцитите.

Коагулацията (съсирването) - кръвта преминава от течност към гел, образувайки съсирек. Това потенциално води до спиране на загубата на кръв от увредения съд.

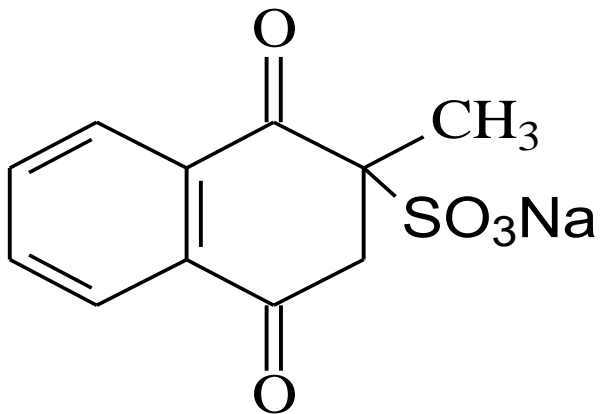
Механизмът на коагулацията включва активиране, адхезия (прилепване, слепване или съединяване) и агрегация на тромбоцити (слепване за оформяне на съсирек) заедно с отлагането и узряването на фибрина.

Коагуланти и антифибринолитици

Кръвосъсирването зависи от наличието в кръвта на определени протеини - фактори на кръвосъсирването.

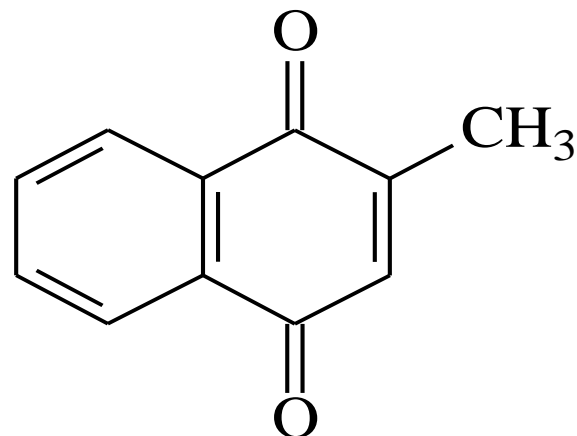
Нафтохинони

Menadione Sodium Bisulfite



натриева сол на 2-метил-1,4-диоксо-3*H*-нафтален-2-сулфонат

Menadione (Vit K₃)



2-метил-1,4-нафталендион

Ph Eur Synthetic vitamin K analogue

2-methylnaphthalene-1,4-dione

Menadione sodium sulfonate е органична натриева сол, която е мононатриевата сол на Menadione sulfonate . Синтетичен нафтохинон без изопреноидната странична верига и биологична активност, но може да се превърне в активен Vitamin K2, след алкилиране *in vivo*.

Menadione sodium bisulfite е просто източник на витамин К, мастноразтворим витамин. vitamin K.

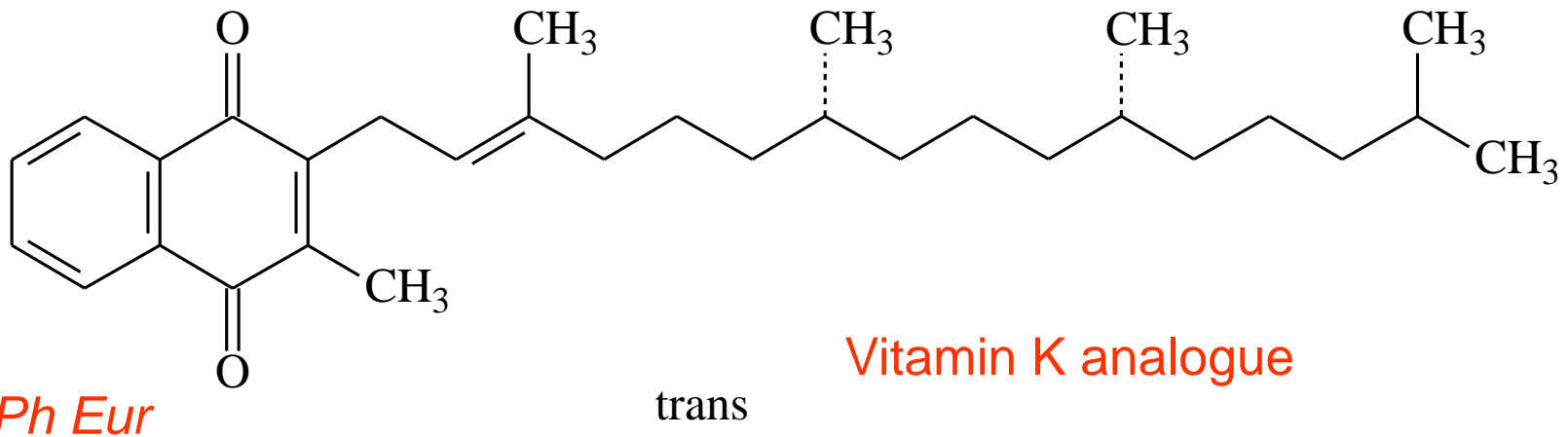
Vitamin K – три форми, две са натурални и една е синтетична.

Vitamin K1 (phytonadione или phylloquinone) е формата на vitamin K, която се среща естествено в природата.

Vitamin K2, или menaquinone – натурален продукт мастноразтворима форма на vitamin K, синтезирана от бактериите в чревния тракт. Бактериите синтезират редица сродни форми на този витамин. Тези аналози на vitamin K са общо познати като K2.

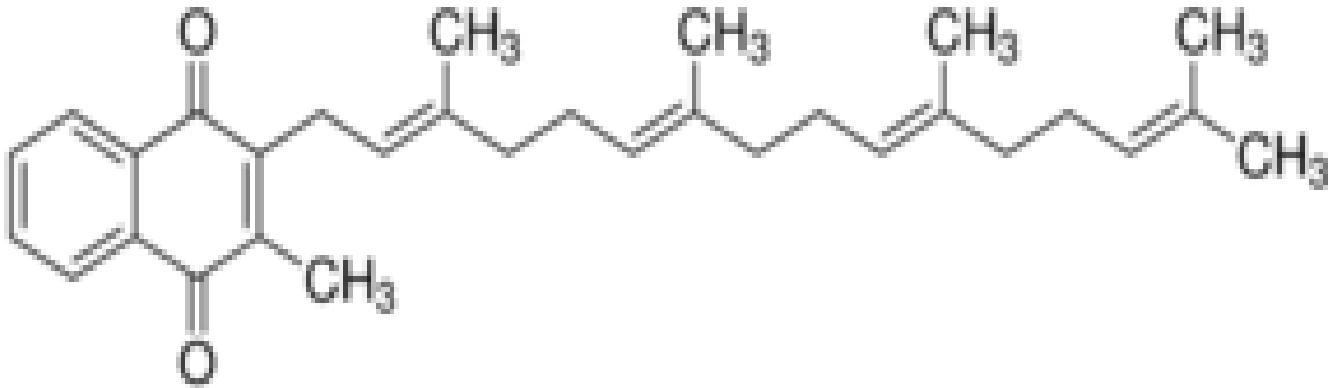
Vitamin K3 или menadione е синтетичен, водноразтворим аналог на vitamin K, който може да се превърне в K2 в червата. Ензимите в тъканите на бозайници и птици също са способни да преобразуват menadione в активните форми на vitamin K.

Phytomenadione (Vit K₁)



Phytomenadione is a mixture of 2-methyl-3-[(2*E*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]naphthalene-1,4-dione (*trans*-phytomenadione), 2-methyl-3-[(2*Z*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]naphthalene-1,4-dione (*cis*-phytomenadione) and 2,3-epoxy-2-methyl-3-[(2*E*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (*trans*-epoxyphytomenadione)

Menaquinone (K2)



Производни с друг строеж

Aminocaproic Acid

Ph Eur

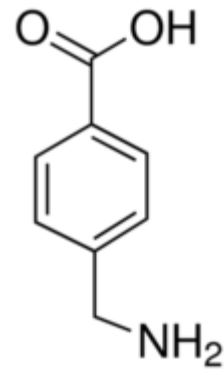
6-aminohexanoic acid

Аминокапронова киселина се използва за контрол на кървенето, което се случва, когато кръвните съсиреци се разрушават твърде бързо.

Aminomethylbensoic acid (PAMBA)

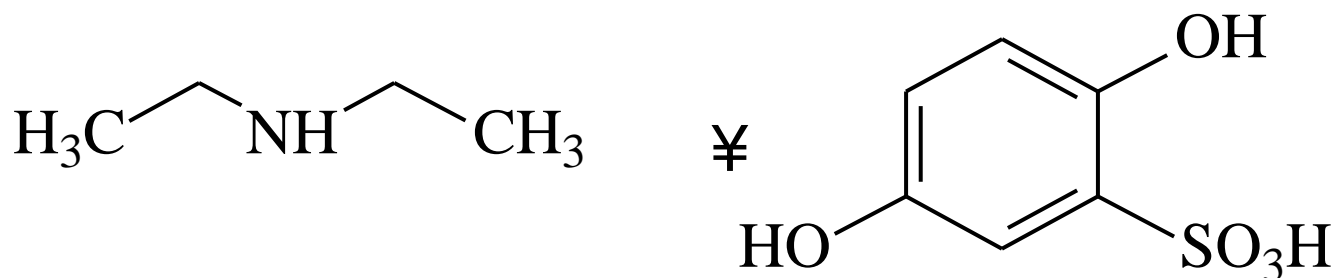
4-аминометилбензоена к-на

Локални кръвотечения



Etamsylate

Хемостатично лекарство



диетиламониева сол на 2,5-дихидроксибензенсулфоновата к-на

N-ethylethanamine 2,5-dihydroxybenzenesulphonate *Ph Eur*

Etamsylate (Dicynone) – повишава капилярната ендотелна резистентност и стимулиране на адхезията на тромбоцитите. Инхибира биосинтеза и действие на тези простагландини, които причиняват дезагрегация на тромбоцитите, вазодилатация и повишена пропускливост на капилярите.