



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“**  

---

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция № 23**

**ЛЕКАРСТВА, ВЛИЯЕЩИ ВЪРХУ  
КРЪВТА**

**Проф. Пламен Пейков, дф**

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 (антитромбоцитни) 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

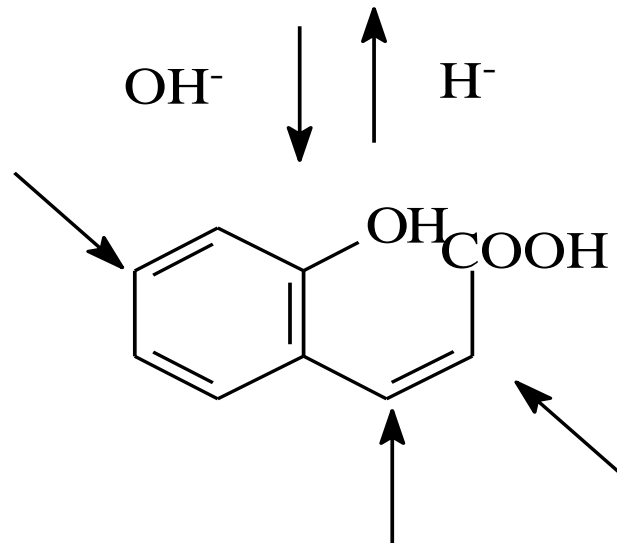
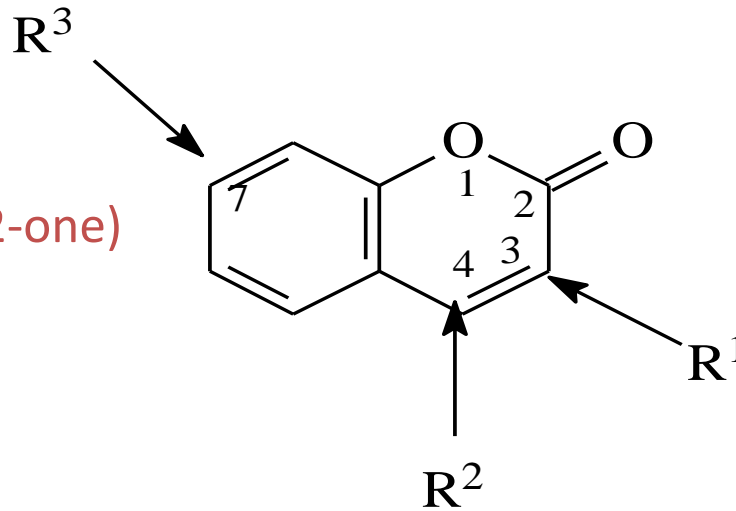
**Най-общо:** атакуват Vit. K редуктазата; Vit. K има значение за биосинтез на фактори на кръвосъсирването.

# Потискащи кръвосъсирването

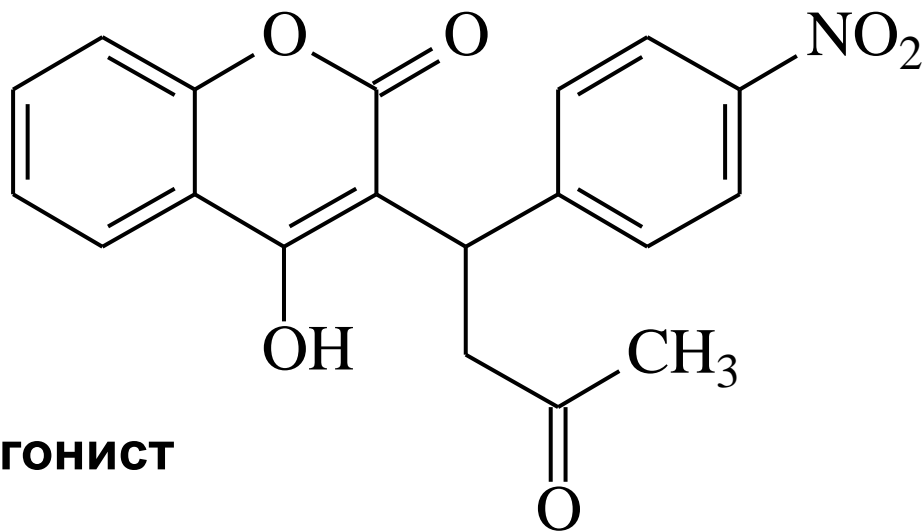
Кумарини

Coumarin (2H-chromen-2-one)

1-benzopyran-2-one



# Асенокумарол (Sintrom)



**Vitamin K антагонист**

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

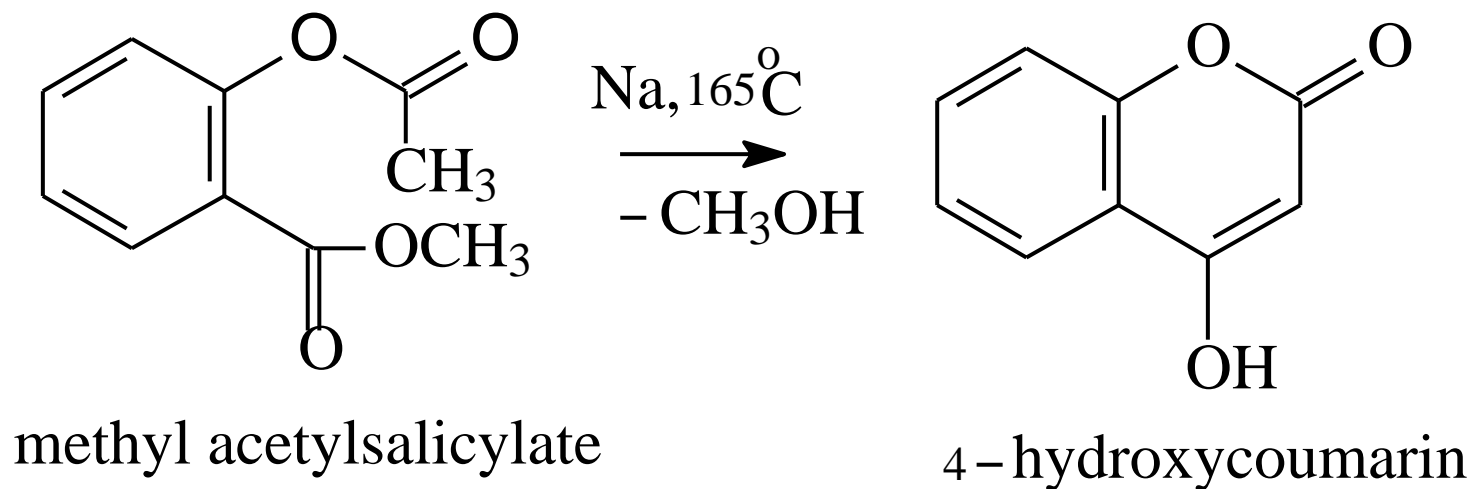
4-гидрокси-3-[1-(4-нитрофенил)-3-оксобутил]-2*H*-хромен-2-он

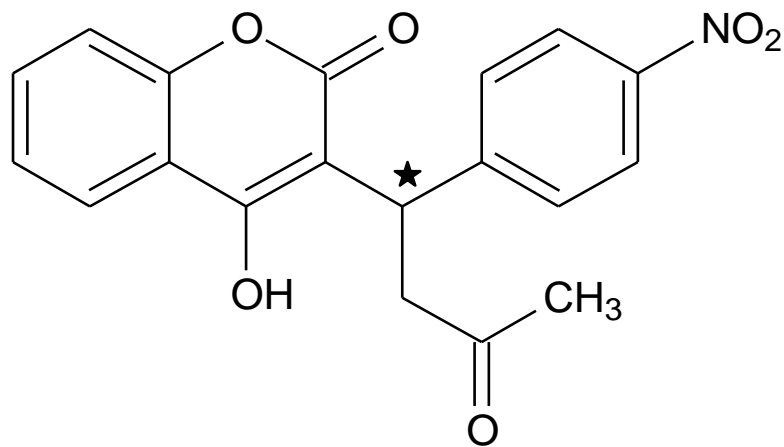
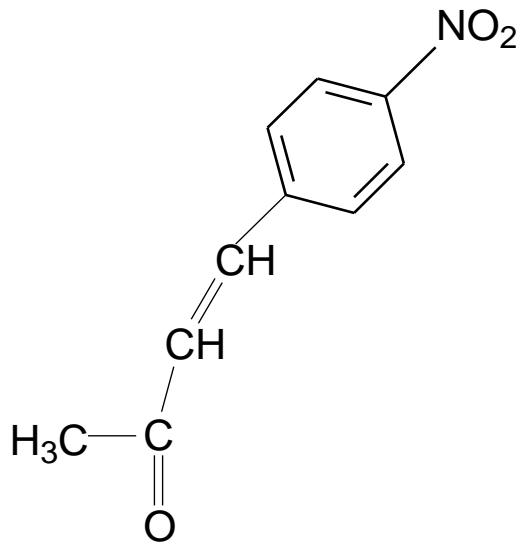
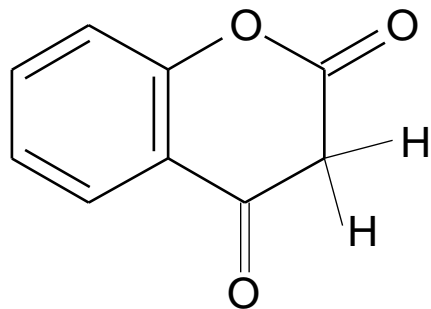
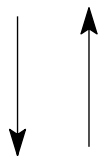
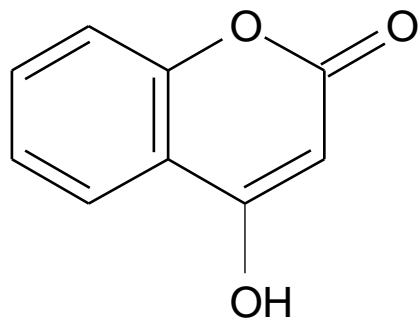
**BP 2007**

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

**Асенокумарол** е антикоагулант и Vit. K антагонист.

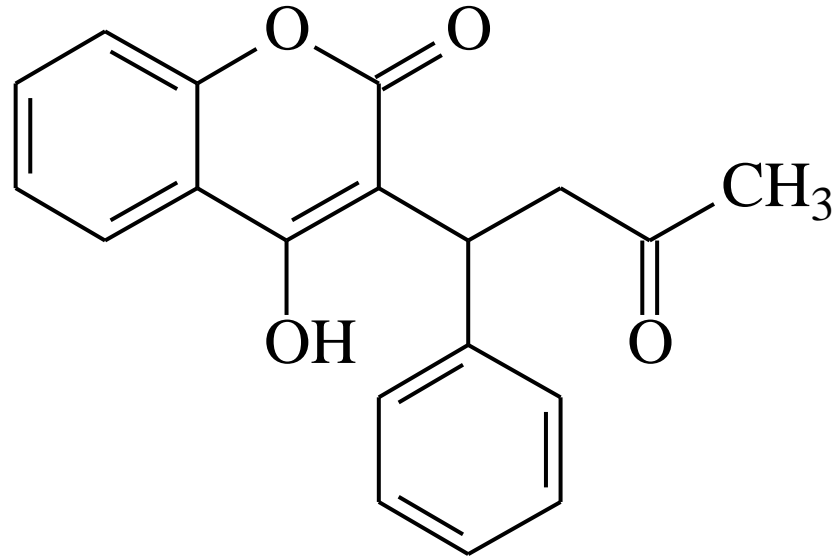
# Получаване Michael addition







# Warfarin

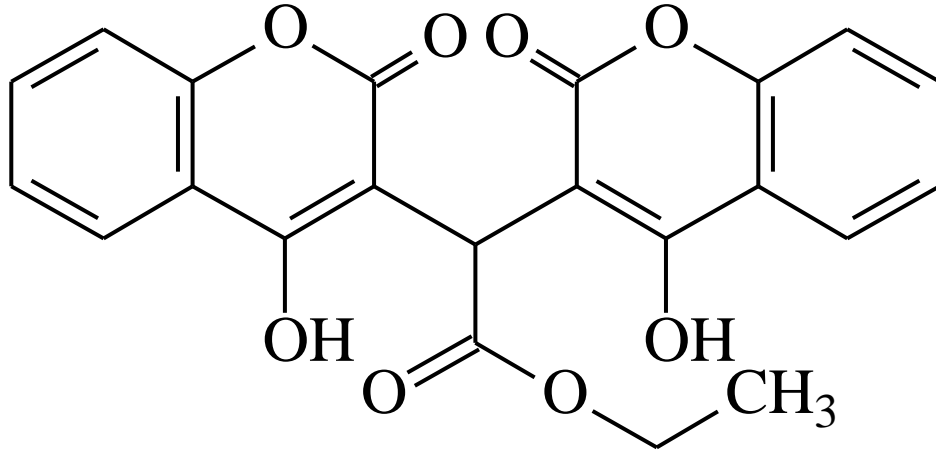


3-(3-оксо-1-фенилбутил)-4-гидрокси-2H-1-бензопиран-2-он

*Ph Eur*      **Warfarin Sodium**

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

# Ethyl Biscoumacetate



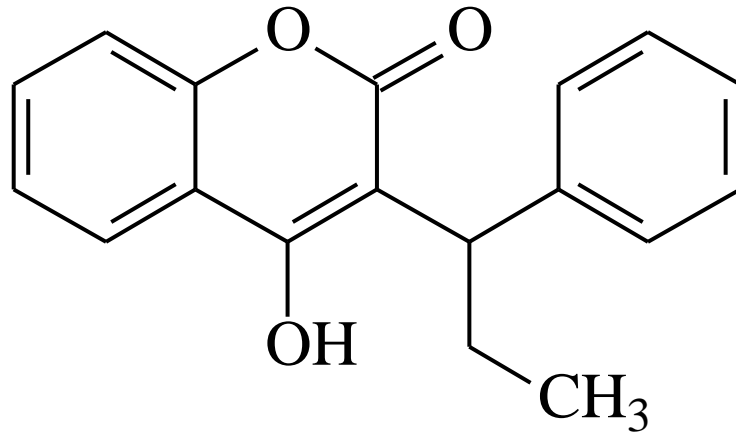
**Ethyl biscoumacetate** is a Vit. K antagonist.

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



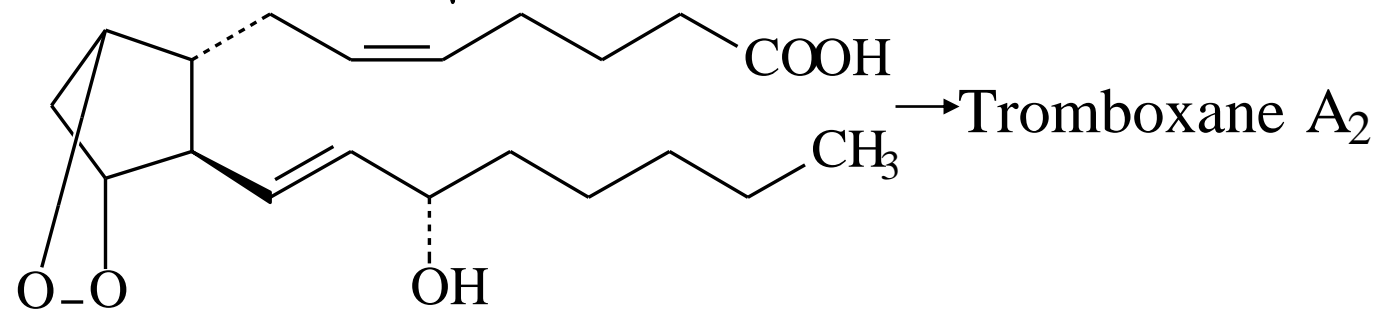
**4-гидрокси-3-(1-фенилпропил)кумарин**

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

# Антитромбоцитни

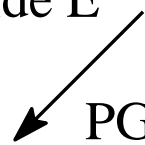
Ацетилсалицилова киселина (ASA) – в ниски дози необратимо блокира ензима COX-1, инхибира синтеза на тромбоксан A2 от арахидоновата киселина.

# PGG<sub>2</sub>



PGH<sub>2</sub>

PG endoperoxide E  
isomerase



PGE<sub>2</sub>

PG endoperoxide  
reductase

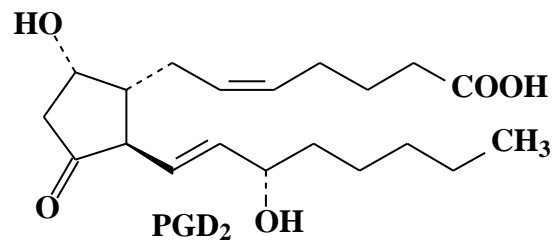
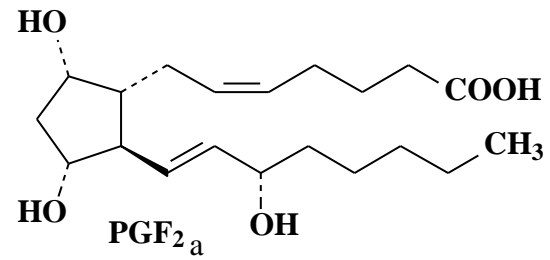
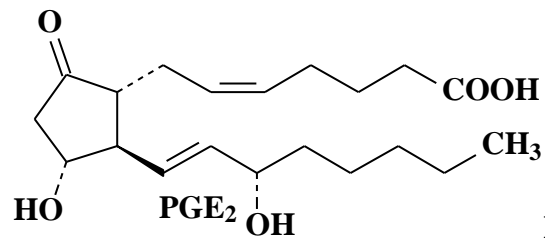


PGF<sub>2a</sub>

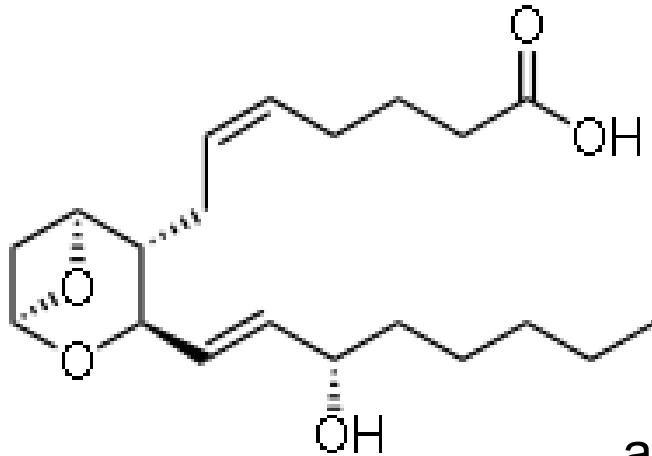
glutathione-S-  
transferase



PGD<sub>2</sub>



## 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  
простациклин.

Малки дози ацетилсалицилова киселина снижават агрегационната  
способност на тромбоцитите.

циклооксигеназа (COX)

Биосинтез: арахидинова киселина – ендопероксиди (PGG<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) –  
тромбоксан (A<sub>2</sub> B<sub>2</sub>) и простациклин.

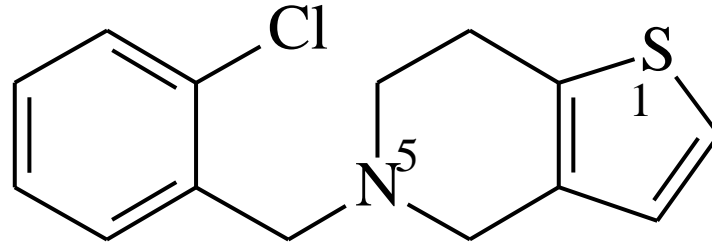
# Антитромбоцитни

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

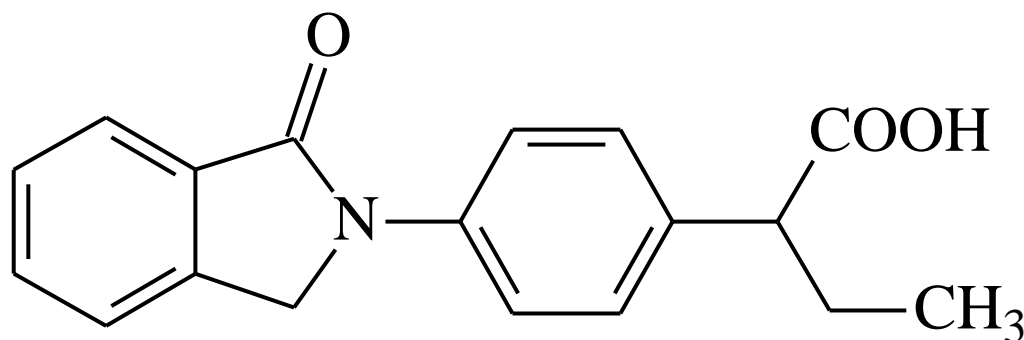
*Ph Eur*

**Ticlopidine Hydrochloride**

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

Platelet aggregation inhibitor

# Indobufen

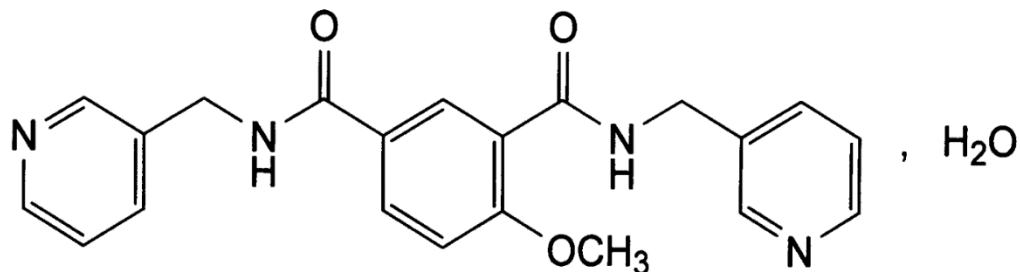


Инхибира агрегацията на тромбоцитите.

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

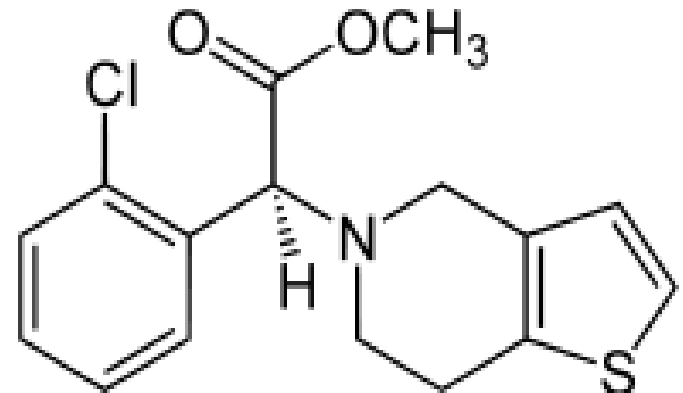
Инхибира агрегацията на тромбоцитите. Инхибира синтазата на тромбоксан и е инхибитор на рецептора на тромбоксана.

# 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

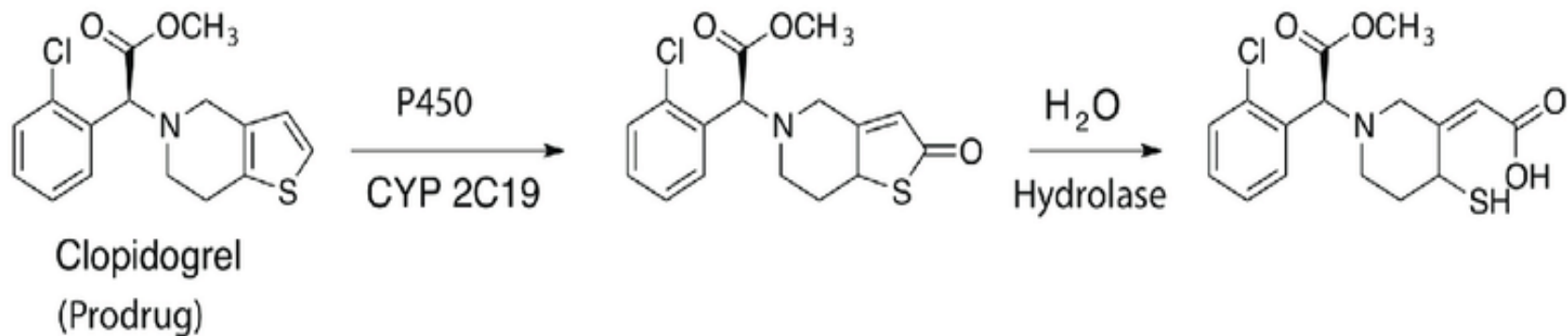
Тиенопиридиново производно



Clopidogrel е prodrug на тромбоцитен инхибитор.

1997 - удобрен

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



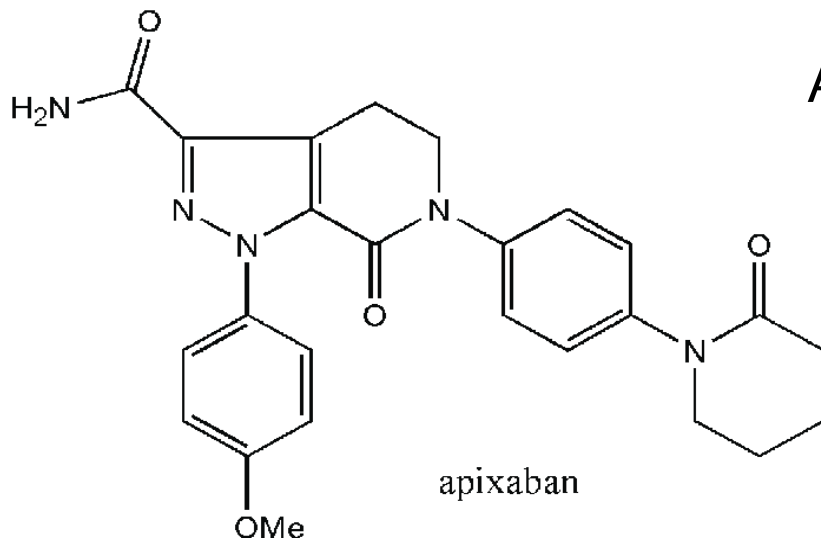
(2Z)-2-[1-[(1S)-1-(2-хлорофенил)-2-метокси-2-оксоетил]-4-сульфанилпиперидин-3-илиден]оцетна киселина



# Аrixaban (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-с]пиридин-3-карбоксамид



Аrixaban е одобрен от FDA на 28 декември 2012 г.

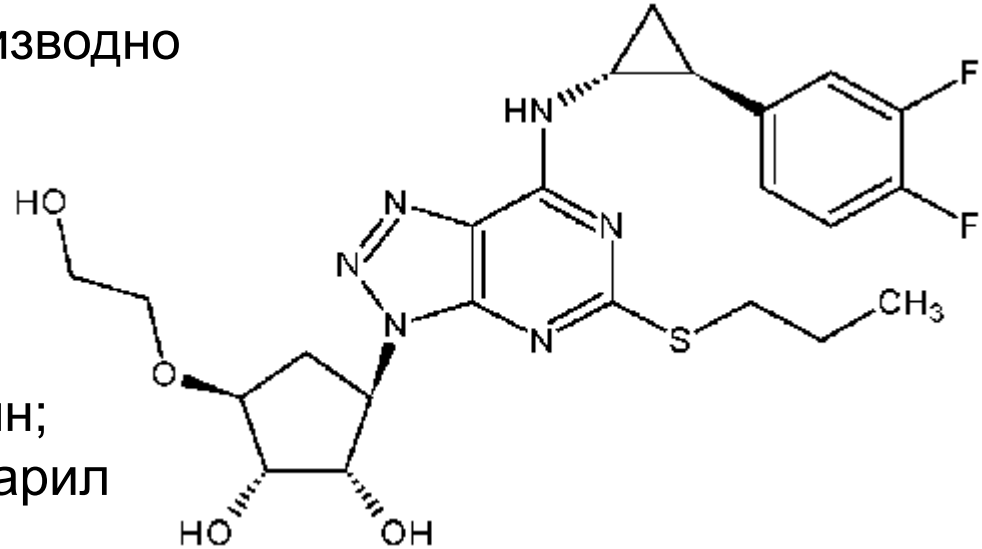
Използва се още и за профилактика на венозен тромбоемболизъм след протезиране на тазобедрената или на колянната става.

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.

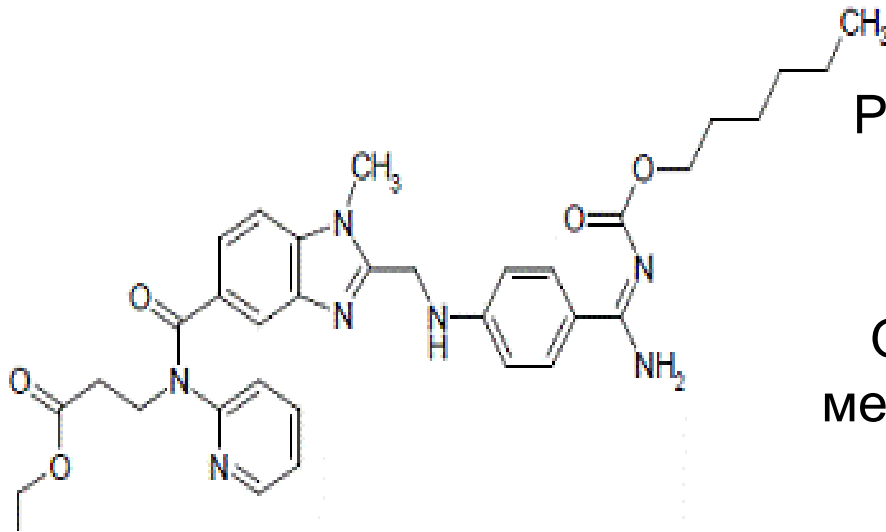
(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[[[(1*R*,2*S*)-2-(3,4-дифлуорофенил)циклопропил]амино]  
-5-пропилсулфанилтриазоло[4,5-*d*]пиримидин-3-ил]  
-5-(2хидроксиетокси)циклопентан-1,2-диол

# Dabigatran etexilate (Pradaxa)

Pradaxa - предотвратява на образуването на кръвни съсиреци.

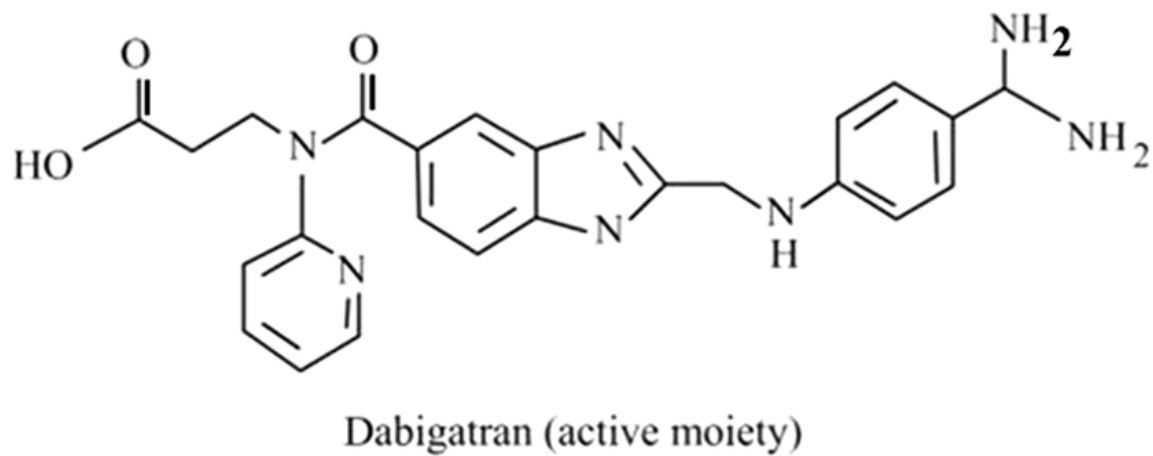
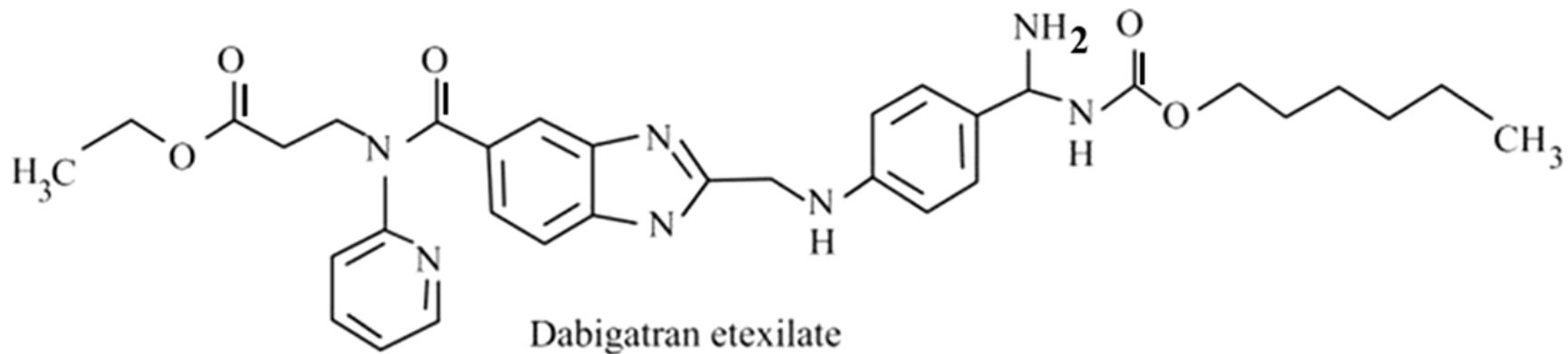
Антикоагулант

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**

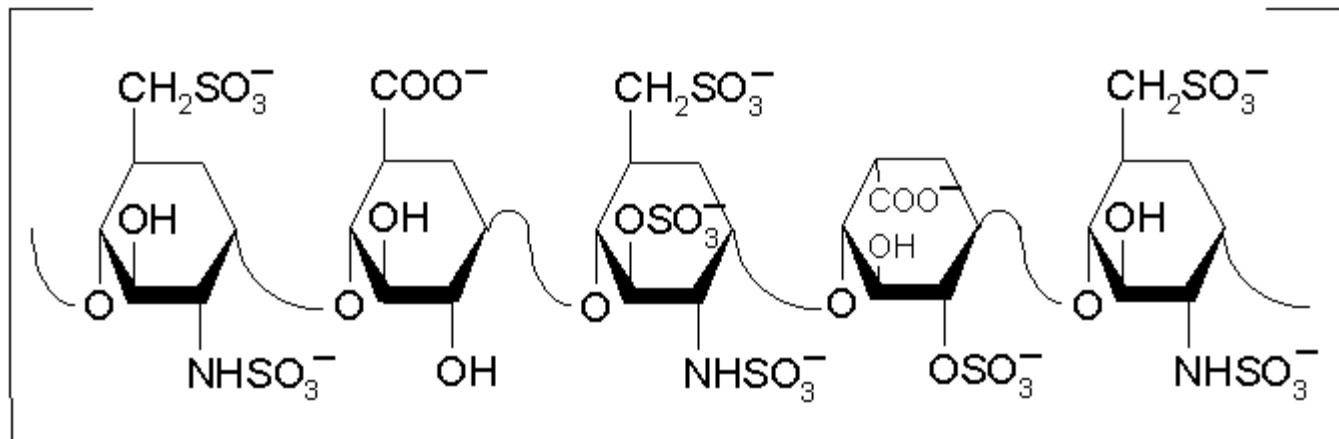
Търговският heparin се изолира от говежди бял дроб или свинска чревна лигавица.

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.

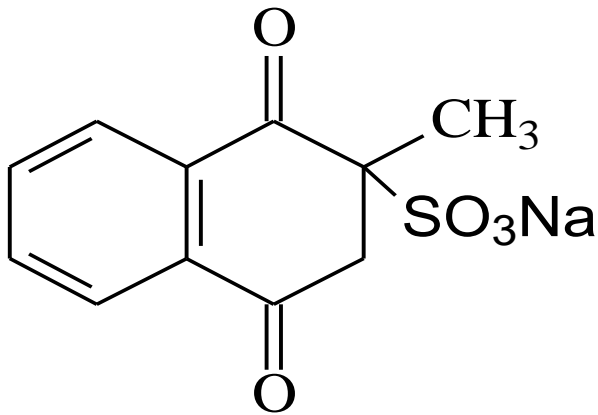
Механизмът на коагулацията включва активиране, адхезия (прилепване, слепване или съединяване) и агрегация на тромбоцити (слепване за оформяне на съсирек) заедно с отлагането и узряването на фибрина.

# Коагуланти и антифибринолитици

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

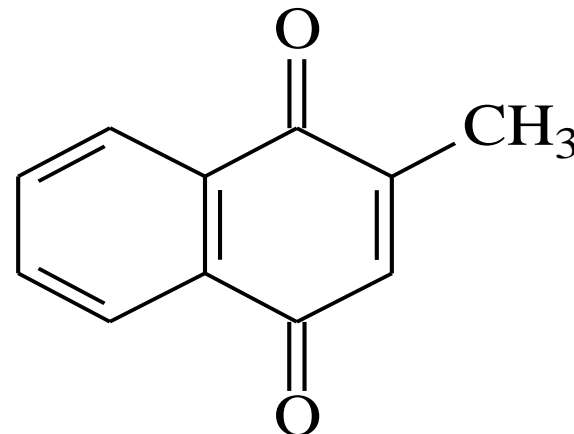
## Нафтохинони

Menadione Sodium Bisulfite



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

Menadione (Vit K<sub>3</sub>)



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.

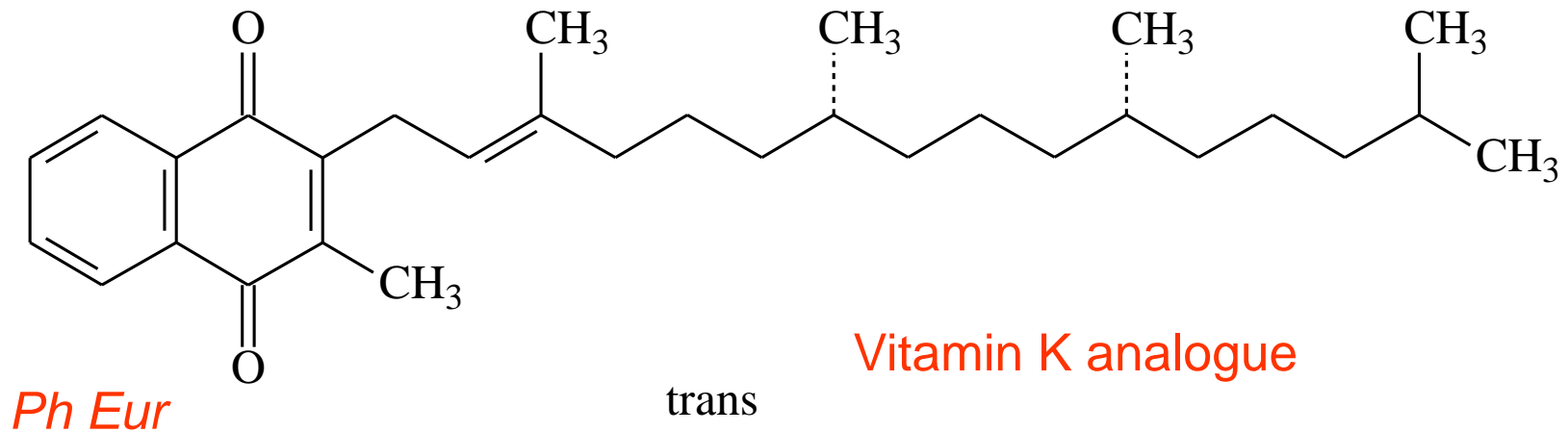
Vitamin K – три форми, две са натурални и една е синтетична.

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.

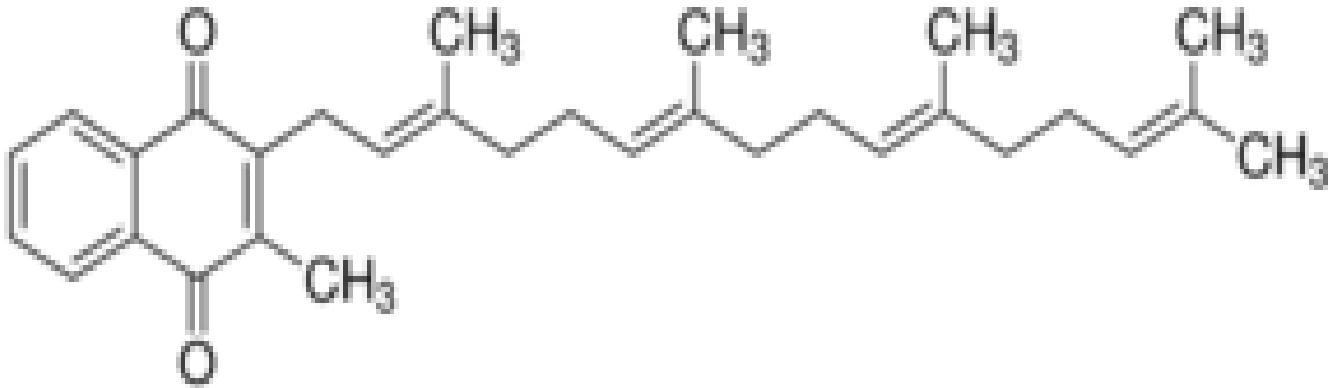
Vitamin K3 или menadione е синтетичен, водноразтворим аналог на vitamin K, който може да се превърне в K2 в червата. Ензимите в тъканите на бозайници и птици също са способни да преобразуват menadione в активните форми на vitamin K.

## Phytomenadione (Vit K<sub>1</sub>)



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*

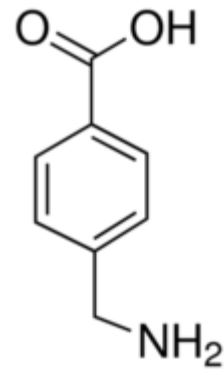
6-aminohexanoic acid

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

# Aminomethylbensoic acid (PAMBA)

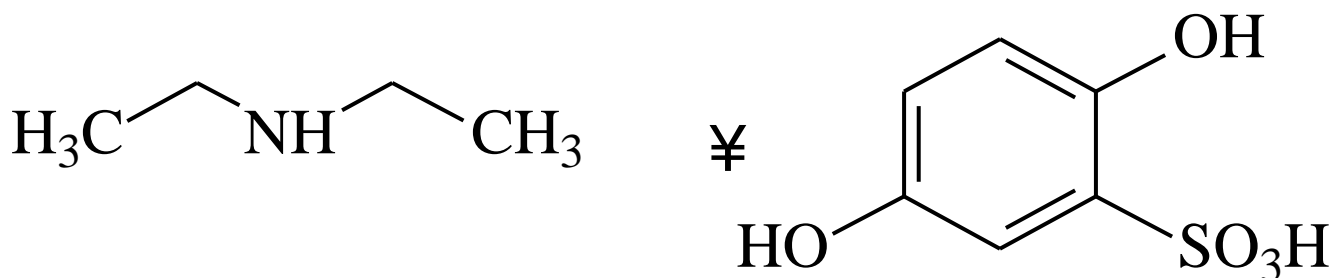
4-аминометилбензоена к-на

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.