

**Прямые антикоагулянты. Гепарин. Фармакокинетика.
Механизм противосвертывающего действия. Особенности
низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальций).
Показания к применению. Критерии эффективности,
осложнения, помощь (протамина сульфат). Другие эффекты
гепарина и их использование.**

Работу выполнила:

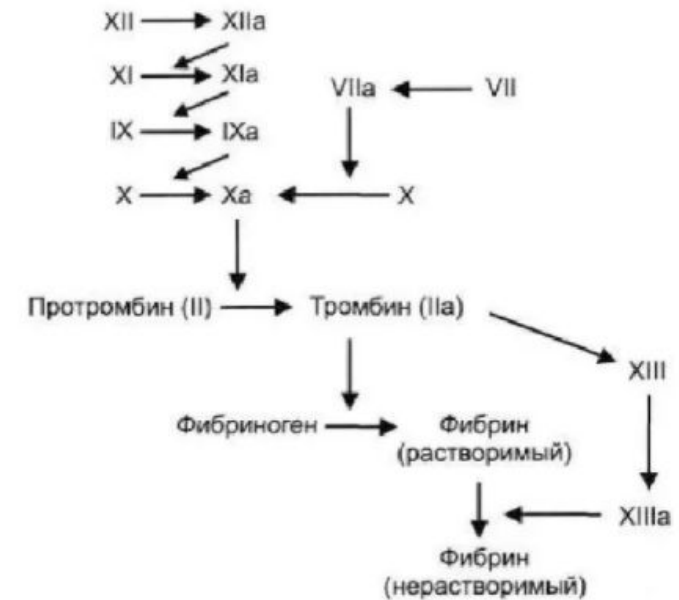
Левицкая Анастасия Сергеевна,
стоматологический факультет
группа СТ-19-04

Преподаватель:

К.м.н., старший преподаватель
Волков А. Г.

Антикоагулянты – вещества, снижающие образование фибриновых тромбов.

Антикоагулянты прямого действия – вещества, влияющие на факторы свертывания крови. Действуют *in vivo* и *in vitro*.

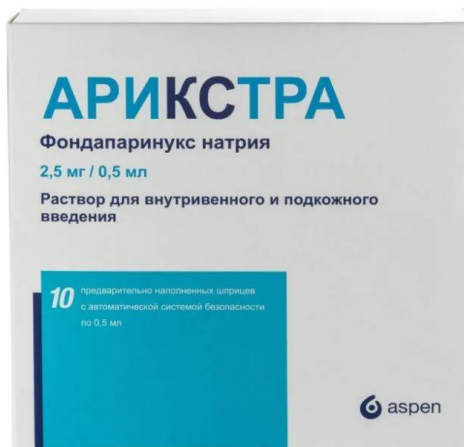


Гепарин - естественное противосвертывающее вещество образующееся в организме тучными клетками. Особенно большие количества гепарина содержатся в печени и легких.

Мукополисахарид, молекулярная масса равна 15000—20000 .

Содержит остатки серной кислоты, в связи с тем обладает выраженной кислотностью. В растворе несет на себе сильный отрицательный заряд, который способствует взаимодействию гепарина с белками, участвующими в свертывании крови.

Дозируют гепарин в единицах действия — ЕД. Об эффективности препарата судят по свертываемости крови.



Классификация

- ✓ **Препараты гепарина естественные (из тканей животных, путь введения парентеральный):**
 - **Нефракционный Гепарин натрий (НФГ)**- в/в, п/к, в/м, инг., местно (*Лиотон*). Длительность действия 4—12 ч.
 - **Фракционный низкомолекулярный до 7 тыс. дальтон (НМГ) (Надропарин кальций (Фраксипарин) - п/к; Эноксапарин - п/к;)**
- ✓ **Синтетические аналоги гепарина:**
 - *Фондапаринукс* - п/к
 - *Ривароксабан* - через рот



Механизм действия гепарина

- 1. Антикоагулянтное действие:** связывается с «+» заряженным участком антитромбина III, переводит его в активную форму, которая угнетает следующие факторы свертывания крови - Ха, XIa, XIIa, XIIIa, а также каллекреин и протромбин (фактор IIa). Угнетается переход протромбина в тромбин и переход фибриногена в фибрин.
- 2. Антиагрегантное:** сорбируется на эндотелии и тромбоцитах - увеличивает их отрицательный заряд - в силу электростатического отталкивания препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелию и подавляет агрегацию тромбоцитов.
- 3. Фибринолитическое:** в больших дозировках активизирует фибринолиз: ↑ секрецию эндотелием активатора плазминогена - ускоряет переход профибринолизина в фибринолизин

Другие эффекты гепарина

- **Снижает сосудистую проницаемость:** ↓ активность ф. гиалуронидазы
- **Противовоспалительное действие**
- **Улучшает реологические показатели крови**
- **Гиполипидемическое действие:** ↓ содержание в крови холестерина и атерогенных липопротеидов (ЛПНП)
- **Антиатеросклеротическое действие:** препятствует отложению холестерина в стенке сосуда
- **Противоаллергическое действие:** ↓ кооперацию Т и В лимфоцитов, ↓ включение иммунных ответов, связывает некоторые компоненты системы комплемента, удерживает гистамин в тучных клетках

Показания для нефракционного гепарина натрия (НФГ)

- Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен,
- Тромбоэмболия легочной артерии,
- Нестабильная стенокардия,
- Инфаркт миокарда,
- Для предупреждения тромбозов периферических артерий
- Операции на сердце и кровеносных сосудах, в аппаратах искусственного кровообращения
- ДВС синдром (новорожденные с дыхательной недостаточностью, уремией, тяжелыми гастроэнтеритами)
- В комплексной терапии о. и хр. нефритов, бронхиальной астмы, коллагенозов
- Местно при тромбофлебитах, отморожениях

Показатель эффекта гепарина:

- Время свертывания крови (не более 25 мин)
- АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время (35-45сек))

Побочные эффекты НФГ

- геморрагии,
- реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия),
- тромбоцитопения,
- гиперкалиемия (не следует применять совместно с ингибиторами АПФ);
- при длительном применении — остеопороз.
- синдром отмены (рикошетный тромбоз). Тактика отмены НФГ – постепенное снижение дозы без увеличения интервалов введения под «прикрытием» непрямых антикоагулянтов

Гепарин противопоказан при нарушениях свертывания крови, геморрагических диатезах, язвенной болезни, мочекаменной болезни, маточных и геморроидальных кровотечениях, после оперативных вмешательств.

Антагонистом гепарина является **протамина сульфат**. Он имеет свойства основания и несет на себе положительный заряд. Взаимодействуя с гепарином, инактивирует его, приводя к образованию нерастворимого комплекса. Вводят протамина сульфат внутривенно; 1 мг его нейтрализует 100 ЕД гепарина. (При передозировке НФГ и НМГ)



Низкомолекулярный гепарин (НМГ)

Низкомолекулярные гепарины (низкомолекулярные фрагменты гепарина) - **надропарин** (фраксипарин), **эноксапарин** (клексан). Обладают выраженной антиагрегантной и антикоагулянтной активностью.

Механизм: усиливают угнетающее действие антитромбина III на фактор Ха - снижается активность фактора Ха - нарушается превращение протромбина в тромбин. Не оказывают ингибирующего влияния на тромбин.

В связи с тем, что эти препараты мало связываются с белками плазмы, их биодоступность выше, чем у гепарина. Выводятся они из организма медленно

По сравнению с гепарином действуют более продолжительно и в меньшей степени вызывают тромбоцитопению и геморрагии, не дают рикошетного тромбоза, не требуют систематического коагуляционного контроля;

Препараты вводят под кожу 1—2 раза в сутки при:

- нестабильной стенокардии,
- инфаркте миокарда,
- ишемическом инсульте,
- тромбозах вен,
- для профилактики тромбоэмболии после хирургических операций.

