ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения РФ

Кафедра фармакологии

Прямые антикоагулянты. Определение. Гепарин. Фармакокинетика. Механизм противосвертывающего действия. Особенности низкомолекулярных гепаринов Показания к применению. Критерии эффективности, осложнения, помощь .Другие эффекты гепарина и их использование.

Работу выполнила студентка группы ПЕД-18-08 Баймурзина М.Б
Ведущий преподаватель Волков А.Г.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

ГЕПАРИН- типичный представитель антикоагулянтов прямого действия. Выделен в 1916 году (J. MacLean) из печени, в связи с чем и получил свое название. По химической природе является полисахаридом с молекулярной массой около 16000 дальтон

Фармакокинетика гепарина

1. Т ½ - в среднем 1,5 часа. Но есть зависимость от доз. При введении 100, 200 и 400 Ед/кг Т ½ - 56, 96 и 152 минуты соответственно
2. Равномерно распределяется в тканях, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и плаценту
3. Динамика развития эффекта

Путь введения	Начало эффекта	Продолжительность эффекта
Внутривенно	1-2 минуты	4-5 часов
Внутримышечно	15-30 минут	6-7 часов
Подкожно	40-60 минут	8-12 часов

4. Разрушается гепариназой в печени и почках. Выводится почками в виде урогепарина до 50 %

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕПАРИНА

- С белками плазмы крови связывается до 95% гепарина.
- Не покидает сосудистое русло из-за сильной связи с белками плазмы крови.
- Не проникает через плаценту.
- Метаболизируется в печени с участием гепариназы.
- Выделяется с мочой, преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения колеблется в пределах от 23 мин до 5 часов.

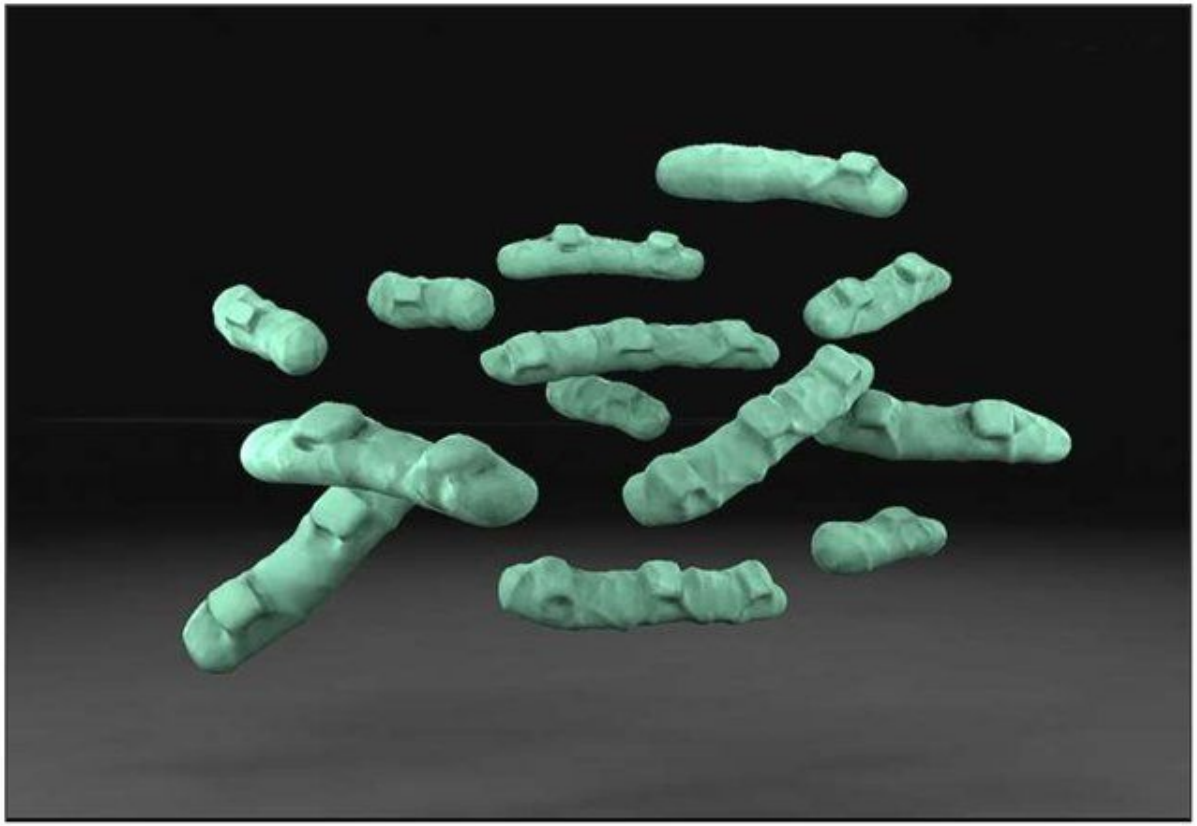
Основные показания к назначению гепарина

- 1. Острая ТЭЛА (лечение)
- 2. Нестабильная стенокардия (лечение)
- 3. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (профилактика и лечение)
- 4. Острый ИМ (дополнение к тромболитической терапии, профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском)
- 5. Баллонная коронарная ангиопластика (профилактика реокклюзии в первые часы или сутки)
- 6. Преходящее нарушение мозгового кровообращения (лечение в случае неэффективности аспирина и других препаратов)
- 7. Острый тромбоэмболический инсульт кардиогенного происхождения (лечение, например, больных с мерцанием предсердий или протезами клапанов сердца)
- 8. Другие артериальные и венозные тромбозы (лечение и профилактика)
- 9. Экстракорпорально при проведении гемодиализа, гемосорбции и искусственного кровообращения.
- 10. Для предотвращения свертывания крови при лабораторных исследованиях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГЕПАРИНОВ

- геморрагический синдром любой этиологии
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония
- язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения
- инфекционный эндокардит
- ретиноангиопатия
- тромбоцитопения (менее 100.000 мкл)
- заболевания, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови
- гиперчувствительность к гепарину

Нефракционированный гепарин

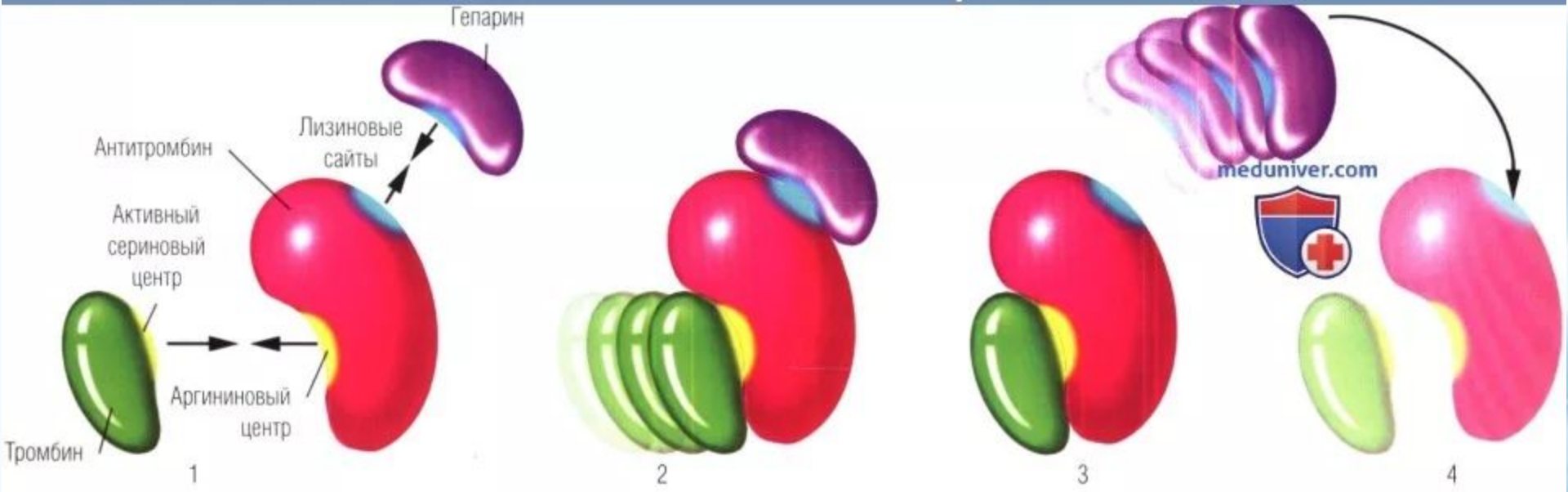


– Гетерогенная структура, длина молекулы 15 000-30 000 дальтон, полисахарид

–Антикоагулянтный эффект не предсказуем и требует мониторирования

Одним из основных факторов, препятствующих свертыванию
крови, является антитромбин III.
Нефракционированный гепарин связывается с ним в крови и повышает активность его молекул в
несколько раз. В результате подавляются реакции,
направле

Механизм действия гепарина



Нефракционированный гепарин (НФГ)

Достоинства	Недостатки
◆ Эффективность ◆ Привычен для врачей ◆ Обратимость действия (протамин) ◆ Быстрое начало действия	◆ Непостоянный фармакокинетический профиль, непредсказуемый клинический ответ ◆ Часто требуется госпитализация, интенсивное использование ресурсов ◆ Коррекция дозы требует лабораторного контроля ◆ Внутривенный путь введения может не подходить для амбулаторного применения ◆ Может вызвать гепарининдуцированную тромбоцитопению (ГИТ)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

- Введение осуществляется под контролем АЧТВ с тем, чтобы через 6 часов после начала введения оно в 1,5-2,5 раза превышало контрольный (нормальный) показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживалось на этом " терапевтическом" уровне.
- Начальная доза: болюс 60-80 Ед/кг (но не более 5000 ЕД), затем инфузия 12-18 Ед/кг/час (но не более 1250 Ед/час или 30000 ЕД за сутки) и определение АЧТВ через 6 ч, по данным которого производится коррекция скорости инфузии препарата.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (ПРЕПАРАТЫ)

НАДРОПАРИН («Фраксипарин»).

- Максимальная концентрация (при подкожном введении) через 4 часа. $T_{1/2}$=3-4ч.
- Метаболизм: в печени (десульфатирование, деполимеризация).
- Выведение: почками в малоизменённой форме.

Показания:

- Профилактика тромбозов и эмболий (хирургия, гемодиализ, гемофильтрация). Профилактика тромбозов и эмболий у терапевтических больных с высоким риском тромботических осложнений (дыхательная и сердечная недостаточность). Лечение тромбоэмболий.

Лекарственные взаимодействия:

- Синергизм с АСК, НПВС, варфарином, декстраном, фибринолитиками: усиление антикоагулянтного эффекта, риск кровотечений.
- Средства, повышающие концентрацию калия в плазме: спиронолактон, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, НПВС, триметоприм, циклоспорин, - усиливают этот эффект в присутствии надропарина, риск гиперкалиемии.

Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов

Препарат	Средний размер молекулы, Да	Соотношение активности Xa/IIa	Период полувыведения мин.
Надропарин	4855	3,2 : 1	132-162
Далтепарин	5819	2,0 : 1	119-139
Эноксапарин	4371	3,7 : 1	129-180
Фондапаринукс	1728	1 : 0	900-1200
Бемипарин	3600	8 : 1	310-320

Протамина сульфат

Препарат является эффективным антидотом (“противоядием”) гепарина в эквивалентной дозе: 1 мг протамина сульфата нейтрализует 1 мг гепарина. Действие наступает мгновенно. Эффект продолжается приблизительно 2 ч.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: образование стабильных комплексов протамина сульфата с гепарином связано с обилием катионных групп протамина, связывающихся с анионными центрами в гепарине.