

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. $T_{1/2}$ - в среднем 1,5 часа. Но есть зависимость от доз. При введении 100, 200 и 400 Ед/кг $T_{1/2}$ - 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.

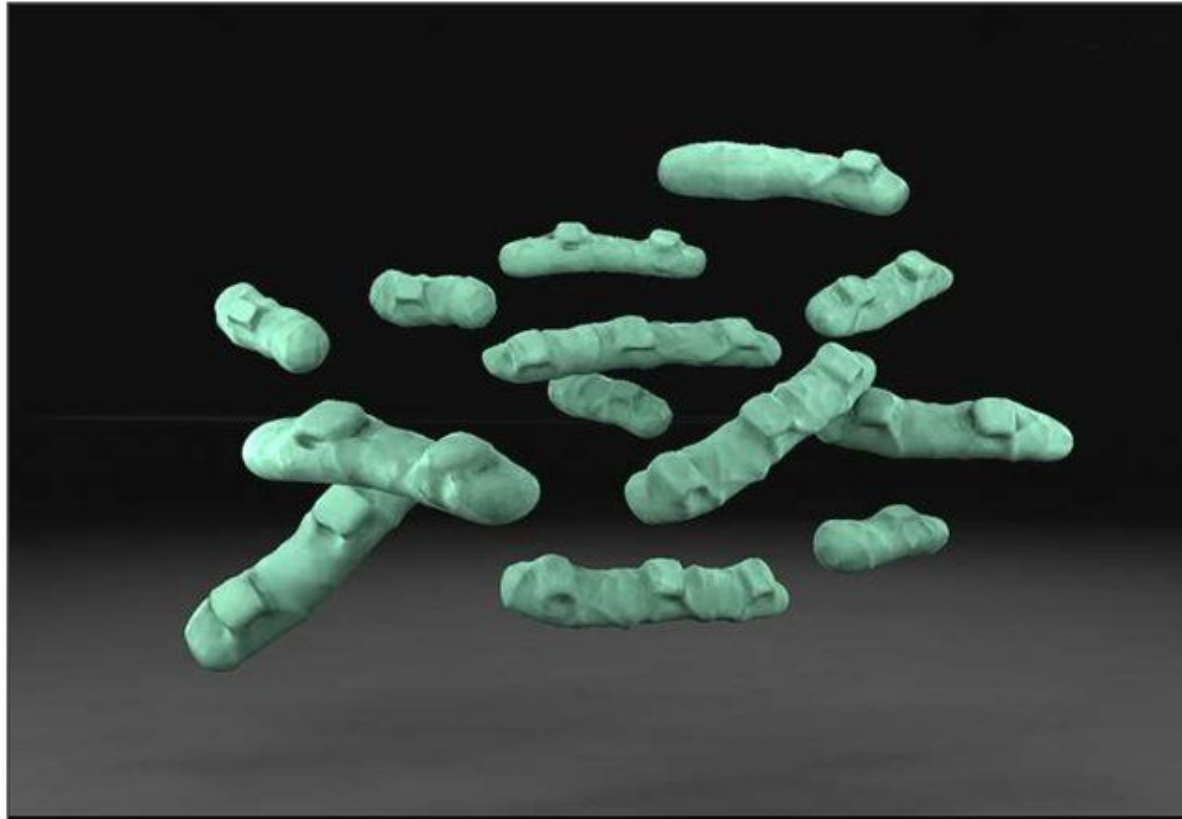
Основные показания к назначению гепарина

- 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 тромбозмболических 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 тромбозмболический 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 мониторингования

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

- ◆ Эффективность
- ◆ Привычен для врачей
- ◆ Обратимость действия (протамин)
- ◆ Быстрое начало действия

Недостатки

- ◆ 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.
 $T_{1/2}=3-4$ ч.
- 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 тромбозов и эмболий.

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 Ха/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 протамин сульфата нейтрализует 1 мг гепарина. Действие наступает мгновенно. Эффект продолжается приблизительно 2 ч.

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