

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.



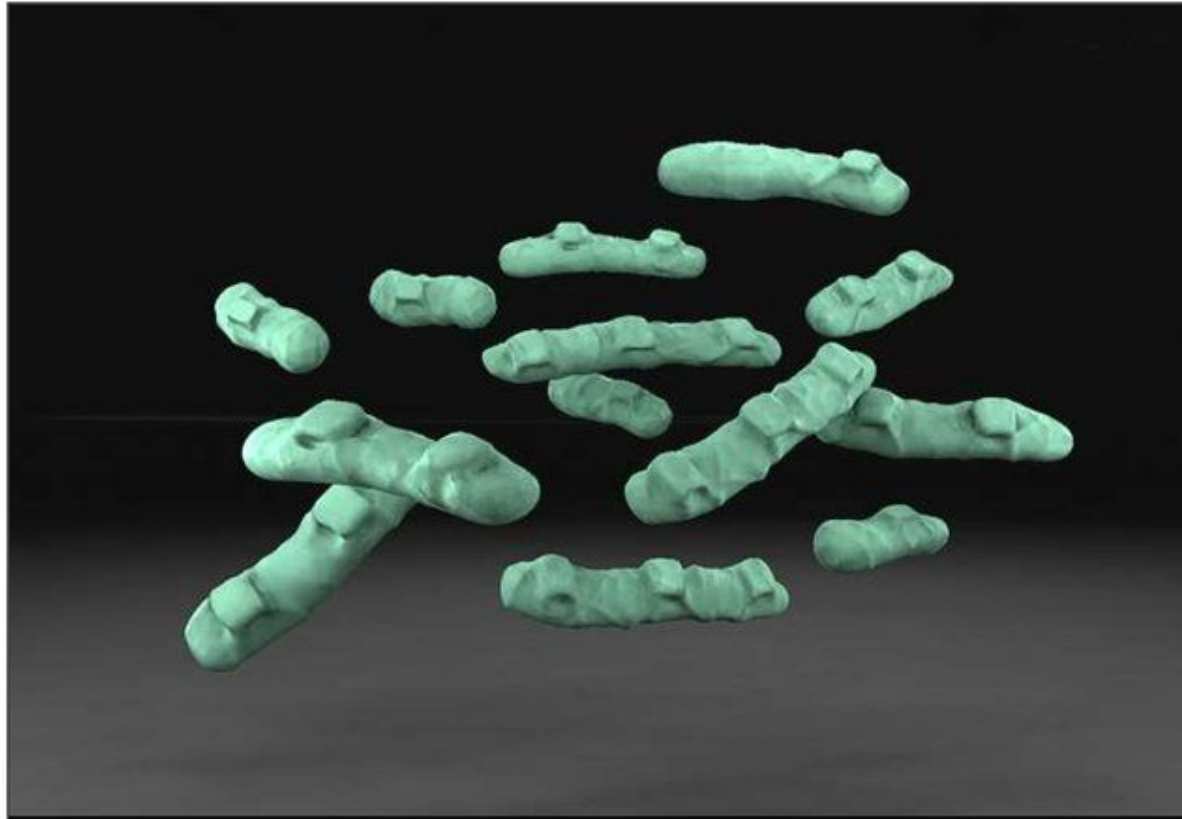
# Основные показания к назначению гепарина

- 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 Xa/IIa | Период полувыведения мин. |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| <b>Надропарин</b>    | <b>4855</b>                 | <b>3,2 : 1</b>                | <b>132-162</b>            |
| <b>Далтепарин</b>    | <b>5819</b>                 | <b>2,0 : 1</b>                | <b>119-139</b>            |
| <b>Эноксапарин</b>   | <b>4371</b>                 | <b>3,7 : 1</b>                | <b>129-180</b>            |
| <b>Фондапаринукс</b> | <b>1728</b>                 | <b>1 : 0</b>                  | <b>900-1200</b>           |
| <b>Бемипарин</b>     | <b>3600</b>                 | <b>8 : 1</b>                  | <b>310-320</b>            |



# 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.