

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ



Подготовила студентка группы Л-637  
Романенко Мария Валентиновна  
Преподаватель  
Сенникова Алина Викторовна  
Гомель 2021г.

# СОДЕРЖАНИЕ

- Введение
- Нефракционированный гепарин
- Основные недостатки нефракционированного гепарина
- Низкомолекулярные гепарины. Фраксипарин (надропарин)
- Основные преимущества НМГ
- Сравнительная таблица
- Список литературы



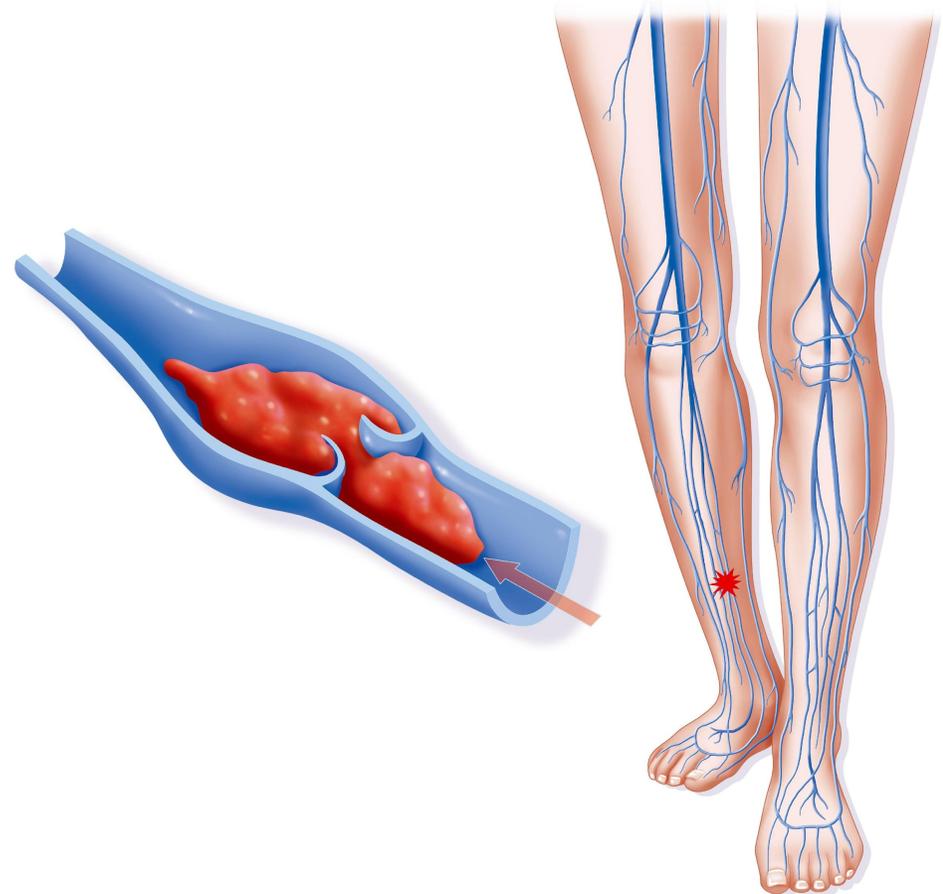
# ВВЕДЕНИЕ

- Антикоагулянты (Anticoagulantia; от греч. anti — против и лат. coagulatio — свертывание) — это вещества, угнетающие активность свертывающей системы крови. Антикоагулянты применяют в клинической и экспериментальной практике с целью профилактики тромбообразования, тромбоэмболических осложнений, а также быстрого прекращения дальнейшего тромбирования и роста тромба в тех случаях, когда он уже возник.



# АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- Антикоагулянты прямого действия нейтрализуют факторы свертывания крови. Эти препараты вводятся парентерально; начинают действовать быстро и используются для профилактики и раннего (острого) лечения тромбозов и эмболий.



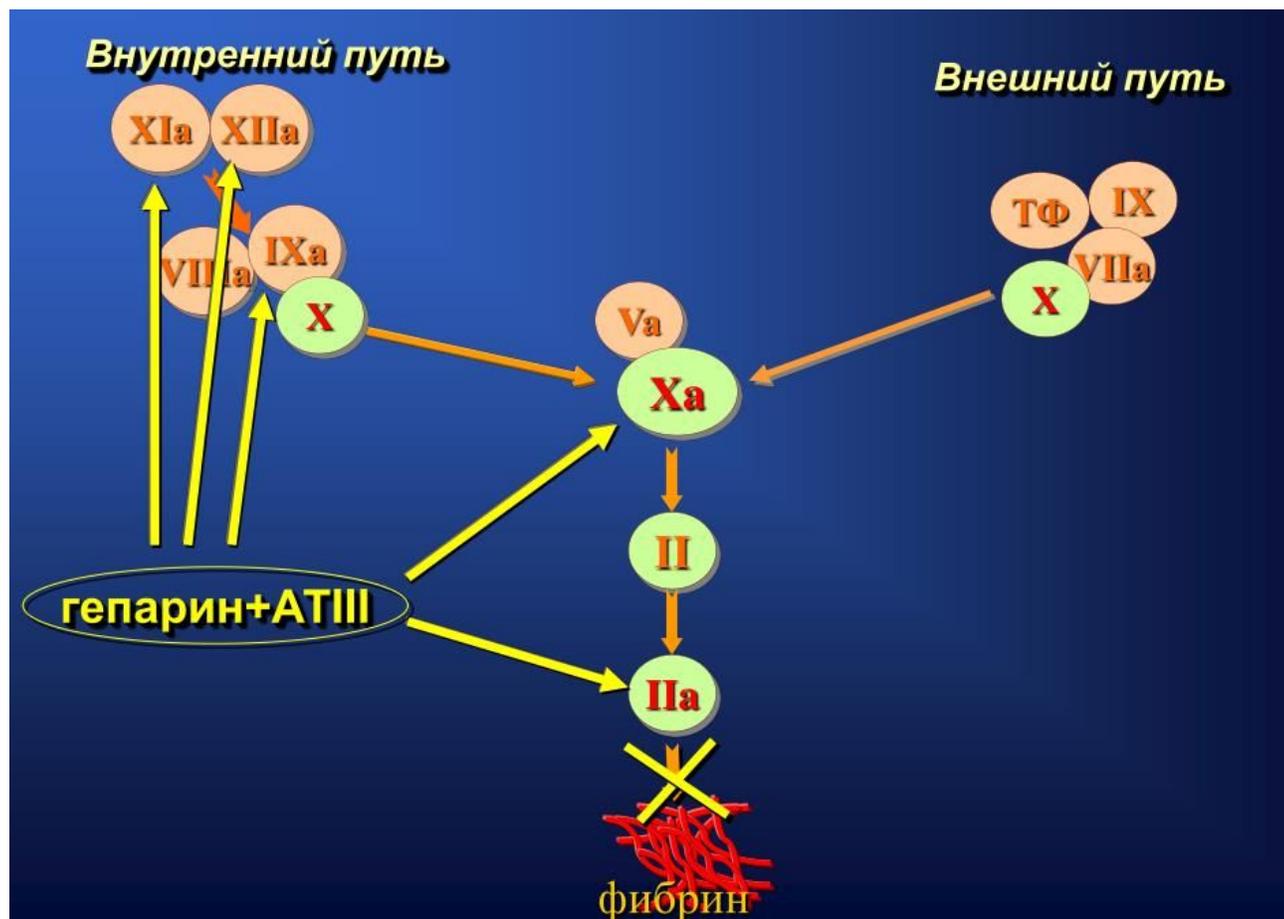
# ГЕПАРИН

- - типичный представитель не прямых ингибиторов тромбина. 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.



# ФАРМАКОДИНАМИКА ГЕПАРИНА

Механизм действия гепарина основан прежде всего на связывании его с антитромбином III - ингибитором активированных факторов свертывания крови: тромбина, IXa, Xa, XIa, XIIa (особенно важной является способность ингибировать тромбин и активированный фактор X).



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- Снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов.
- Препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов.
- Оказывает гиполипидемическое действие и препятствует развитию атеросклероза.
- Обладает антиаллергическим эффектом.
- Увеличивает почечный кровоток; повышает сопротивление сосудов мозга, уменьшает активность мозговой гиалуронидазы, снижает активность сурфактанта в легких, подавляет чрезмерный синтез альдостерона в коре надпочечников, связывает адреналин, модулирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает активность паратгормона.

# ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕПАРИНА

- После внутривенного введения максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) достигается практически сразу, после подкожного введения - через 2-4 часа.
- Связь с белками плазмы - до 95%.
- Объем распределения очень низкий и составляет 0,06л/кг (не покидает сосудистое русло из-за сильного связывания с белками плазмы крови).
- Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко
- Метаболизируется в печени с участием N-десульфамидазы и гепариназы тромбоцитов.
- Выделяется с мочой, преимущественно в виде неактивных метаболитов.
- Период полувыведения гепарина ( $T_{1/2}$ ) - 1-6ч (в среднем 1,5ч).

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ❖ Профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей; тромбоз почечных вен) и тромбоэмболии легочной артерии;
- ❖ профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий;
- ❖ профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в т. ч. ассоциированных с митральными пороками сердца);
- ❖ лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию ДВС-синдрома);
- ❖ острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);
- ❖ инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоэмболий;
- ❖ профилактика и терапия микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в т. ч. при гемолитико-уремическом синдроме; гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;
- ❖ профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе;
- ❖ обработка периферических венозных катетеров.

# СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАРИНА

- Гепарин назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии или в виде регулярных внутривенных инъекций, а также подкожно (в область живота). Гепарин натрия нельзя вводить внутримышечно из-за риска развития интрамускулярных гематом. Подкожные инъекции предпочтительно выполнять в области передне-латеральной стенки живота (в исключительных случаях вводят в верхнюю область плеча или бедра). Следует каждый раз чередовать места введения (во избежание формирования гематомы).

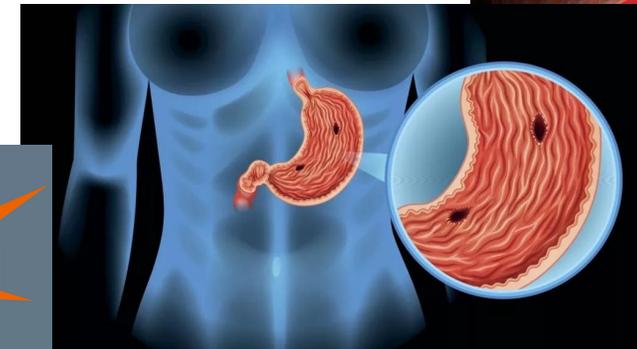


# ДОЗИРОВКА ГЕПАРИНА

- Начальная доза гепарина натрия, вводимого в лечебных целях, обычно составляет 5000МЕ и вводится внутривенно, после чего лечение продолжают, используя подкожные инъекции или внутривенные инфузии. Поддерживающие дозы определяют в зависимости от способа применения: при непрерывной внутривенной инфузии назначают по 1000-2000МЕ/ч (24000-48000МЕ/сутки), разводя гепарин 0,9% раствором натрия хлорида; при регулярных внутривенных инъекциях назначают по 5000-10000МЕ гепарина каждые 4-6ч; при подкожном введении вводят каждые 12ч по 15000-20000МЕ или каждые 8ч по 8000-10000МЕ
- При применении гепарина натрия необходимо контролировать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) или время свертывания крови (ВСК). Вводимая доза гепарина натрия считается адекватной, если АЧТВ в 1,5-2,5 раза превышает контрольные значения или если ВСК пациента в 2,5-3,0 раза выше контрольных значений

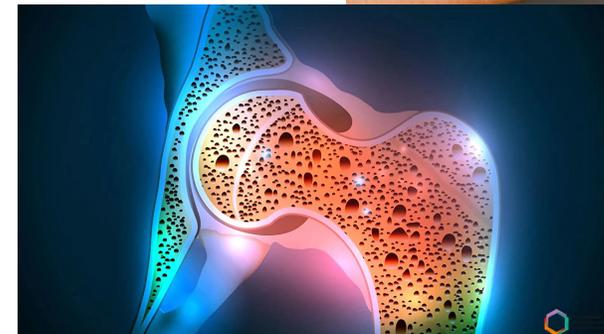
# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ГЕПАРИНА

- Кровотечение;
- Заболевания, сопровождающиеся нарушением процессов свертывания крови;
- Язвенные поражения ЖКТ (язвы желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки, неспецифический язвенный колит, злокачественные новообразования);
- Варикозное расширение вен пищевода;
- Инсульт (геморрагический, ишемический);
- Геморрагический диатез;
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 180/120 мм. рт. ст.);
- Гемофилия;
- Острые и хронические лейкозы;
- Инфекционный эндокардит;
- Диабетическая ретинопатия;
- Сахарный диабет тяжелого течения;
- Нарушения функции печени, почек;
- Активный туберкулез;
- Лучевая терапия;
- Повышенная чувствительность к препарату.



# ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ГЕПАРИНА

- ❑ Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз.
- ❑ Аллергические реакции: гиперемия кожи, кожный зуд, анафилактический шок.
- ❑ Со стороны костно-мышечной системы: остеопороз, спонтанные переломы при длительном применении.
- ❑ Прочие: преходящая алопеция, гипoadостеронизм, гиперкалиемия.
- ❑ Гепариновые тромбоцитопении: а) ранняя – развивается в первые 2–3 дня применения; б) отсроченная – на 6–12-й день применения.



# ОСНОВНЫЕ НЕДОСТАТКИ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

- необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ и связанные с этим практические сложности
- необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения
- «реактивация» гиперкоагуляции после прекращения инфузии
- возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов



# НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ. ФРАКСИПАРИН (НАДРОПАРИН)

- это низкомолекулярный гепарин (НМГ), полученный путем деполимеризации из стандартного гепарина. Он представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой приблизительно 4300 дальтон.



# ФАРМАКОДИНАМИКА ФРАКСИПАРИНА

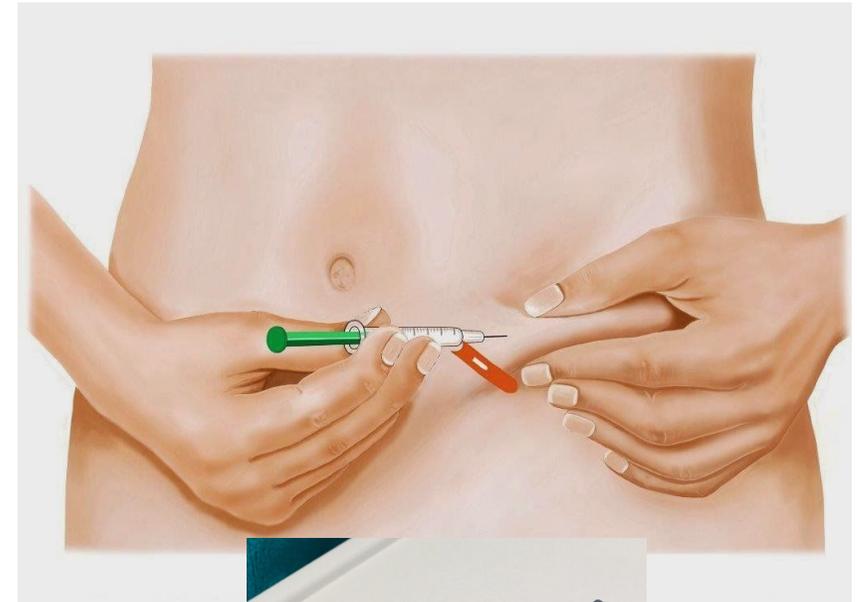
- Надропарин характеризуется более высокой активностью в отношении фактора Ха, по сравнению с активностью в отношении фактора IIa. Он обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью.
- По сравнению с нефракционированным гепарином, надропарин обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и на агрегацию и обладает мало выраженным влиянием на первичный гемостаз.
- В профилактических дозах не вызывает выраженного снижения активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ).
- При курсовом лечении в период максимальной активности АЧТВ может быть удлинено до значения в 1.4 раза превышающее стандартное. Такая пролонгация отражает остаточный антитромботический эффект надропарина кальция.

# ФАРМАКОКИНЕТИКА НАДРОПАРИНА

- После подкожного введения максимальная анти-Ха активность ( $C_{max}$ ) достигается через 3-5 часов ( $T_{max}$ ).
- После подкожного введения надропарин почти полностью всасывается (около 88%). При внутривенном введении максимальная анти-Ха активность достигается менее чем через 10 минут, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 2 часов.
- Метаболизм происходит в основном в печени (десульфатирование, деполимеризация).
- Период полувыведения после подкожного введения составляет около 3,5 ч. Однако, анти-Ха активность сохраняется в течение как минимум 18 часов после инъекции надропарина в дозе 1900 анти-Ха МЕ.

# СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ФРАКСИПАРИНА

- 1 мл фраксипарина эквивалентен приблизительно 9500 МЕ анти-Ха факторной активности надропарина кальция.
- При подкожном введении препарат предпочтительно вводить в положении пациента лежа в область живота. Допускается введение в бедро.
- Фраксипарин предназначен для подкожного и внутривенного введения. Не применять внутримышечно.

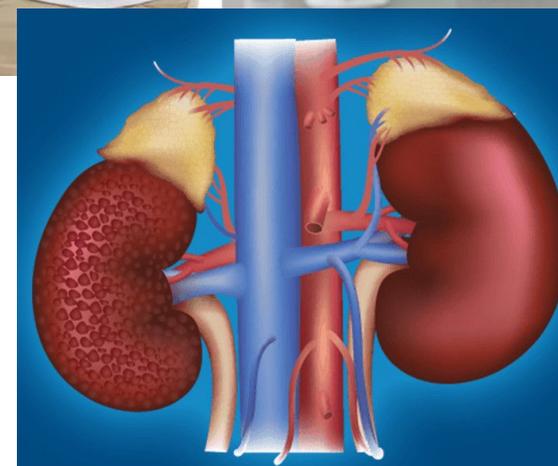


# ДОЗИРОВКА ФРАКСИПАРИНА

- Для профилактики тромбозов: рекомендованная доза фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха, МЕ) подкожно. Препарат вводят за 2–4 часа до операции, затем – 1 раз/сут. Лечение продолжают в течение не менее 7 дней.
- Пациентам с высоким риском тромбообразования (находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии) фраксипарин назначают подкожно 1 раз/сут в дозе, устанавливаемой в зависимости от массы тела пациента. Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.
- При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q фраксипарин назначают подкожно 2 раза/сут (каждые 12 часов). Продолжительность лечения составляет 6 дней. Начальную дозу вводят в виде однократной внутривенной болюсной инъекции, последующие дозы вводят подкожно. Дозу устанавливают в зависимости от массы тела из расчета 86 анти-Ха, МЕ/кг

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, за исключением ДВС-синдрома;
- Травмы головного мозга;
- Геморрагический инсульт;
- Перикардит;
- Васкулит;
- Ортостатическая гипотензия;
- Тромбоцитопения;
- Почечная, печеночная недостаточность;
- Сахарный диабет;
- Детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- Повышенная чувствительность к препарату



# ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- Со стороны свертывающей системы крови: кровотечения.
- Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, эозинофилия.
- Со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных трансаминаз.
- Со стороны иммунной системы: отек Квинке, кожные реакции.
- Местные реакции: гематомы в месте инъекции.



# ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НМГ

- ➡ более предсказуемый терапевтический эффект
- ➡ возможность расчета дозы с учетом массы тела больного
- ➡ нет необходимости контроля за АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости
- ➡ более высокая биодоступность при подкожном введении (примерно 90% против 30% для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев)
- ➡ большая «равномерность» терапевтического эффекта
- ➡ отсутствие негативного влияния на профиль липидов крови и остеобласты, что особенно важно при длительной терапии

# СРАВНЕНИЕ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА В ВИДЕ ТАБЛИЦЕ

Показатель	НГ	НМГ
Молекулярная масса, Д	6000 - 20000	4000 - 6000
Биодоступность, %	До 30	До 90
Элиминация из организма	Клеточная	Через почки
Способность связываться с эндотелиоцитами	+	-
Проивотромбоэмболический эффект	Анти IIa активность	30% -антиХа 70% - TFPI

Показатель	НГ	НМГ
Гипокоагуляция	+	-
АЧТВ	Удлиняет	В проф. дозах не увеличивает
Рикошетные тромбозы	+	-
Аутоиммунная тромбоцитопения	+	-
Лабораторный контроль	+	-
Осложнения (геморрагии, остеопороз, аллопеция)	+	-
Индивидуальная чувствительность	Значительно различна	Незначительно различна
Способность вызывать остеопороз	+++	+
Липолитическое действие	+++	-

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. — 12-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 760 с. : ил.
- Р.Н. Аляутдин, Н.Г. Преферанский, Н.Г. Преферанская, И.А. Самылина, С. Л. Морохина, И.Н. Сокольский. Лекарствоведение. Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1056 с.
- Е.В. Жохова, М.Ю. Гончаров, М.Н. Повыдыш, С.В. Деренчук. Фармакогнозия. Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 544 с.