



ЮКГФА

Тема: Механизм действия, показания и противопоказания к применению прямых и непрямых антикоагулянтов, лабораторные методы контроля; побочные эффекты.

Козыбакова Ж 704-ТКБ

План:

ВВЕДЕНИЕ

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

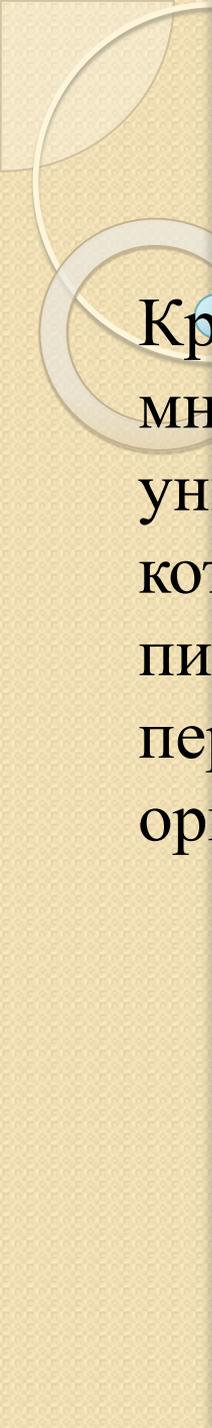
ГЕПАРИН, НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (НМГ)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

ВАРФАРИН, ФЕНИНДИОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ



Кровь – это внутренняя среда организма с многообразными функциями. Кровь является универсальной транспортной средой, с помощью которой в организме происходят перемещение питательных веществ, факторов защиты организма и передача информации между отдельными клетками и органами.

Систему гемостаза входят 4 основных компонента.

Свертывающая система крови, представленная 13 факторами (коагуляционное звено).

Тромбоцитарное звено (тромбоциты или кровяные пластинки).

Антикоагуляционная система.

Система фибринолиза: плазминоген и его эндогенные активаторы.

Лекарственные препараты, ингибирующие систему свертывания крови, называют антикоагулянтами.



АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянты прямого типа действия (инъекционные антикоагулянты). Это быстродействующие средства, продолжительность их эффекта составляет несколько часов, вводят парентерально. Они эффективны как *in vivo*, так и *in vitro*.

Гепарин

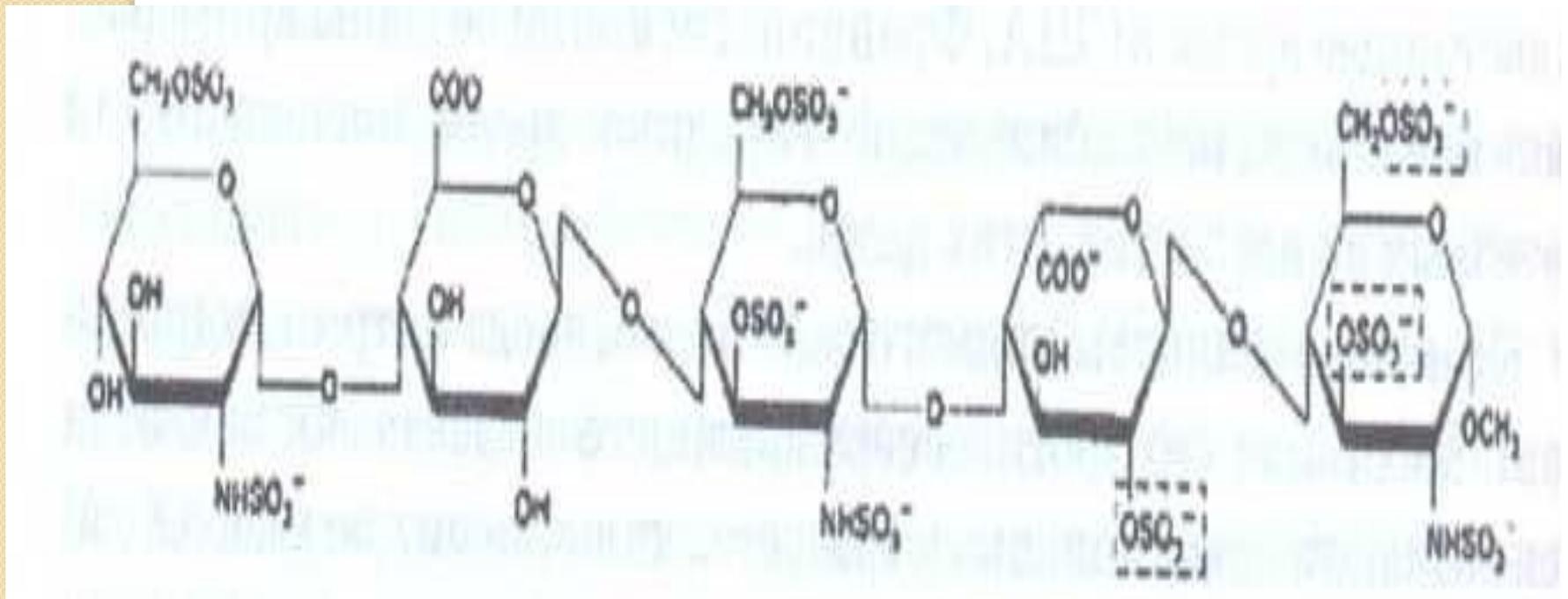
Механизм действия гепарина. Активность гепарина зависит от находящегося в плазме белка — природного ингибитора сериновых протеиназ — антитромбина III. Антитромбин III, связываясь с активированными свертывающими факторами (в частности, с тромбином IX, XI, XII), образует комплексы, лишенные протеолитической активности. В отсутствие гепарина такие комплексы формируются медленно (в течение 10-30 мин), а в присутствии гепарина для их образования требуется несколько секунд.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (НМГ)

Гепарин обладает побочными эффектами, в частности он способен вызывать остеопороз, тромбоцитопению, а также способствует агрегации тромбоцитов. В связи с этим были разработаны низкомолекулярные гепарины (НМГ), выделенные из «нефракционированного» гепарина.

С химической точки зрения гепарин представляет собой смесь полимеров, состоящих из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5000-30 000 Д. Молекулы такого полимера имеют места связывания с антитромбином плазмы крови — определенная пентасахаридная последовательность.

Рис.1. Структурно-функциональная пентасахаридная последовательность гепаринов.





Таким образом, с химической точки зрения НМГ являются гетерогенной смесью сульфатированных гликозаминогликанов. Лекарственные средства на основе НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с «нефракционированным» гепарином. Так, при их использовании можно с большей точностью предсказать дозозависимый антикоагулянтный эффект, они характеризуются повышенной биодоступностью при подкожном введении, более продолжительным периодом полураспада, низкой частотой развития тромбоцитопении, кроме того, нет необходимости регулярно проводить определение времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени.

Сравнительная характеристика НФГ и НМГ

Показатель	НФГ	НМГ
Биологическая активность	30%	90%
Частота введения	4-6 раз в сутки	Максимально-2 раза в сутки
Лабораторный контроль	Обязателен	Не обязателен
Тромбоцитопении	+	-
Период полураспада	50-60 мин	1,5-4,5 часа

Фармакологические и клинические эффекты низкомолекулярных гепаринов

Мишень действия НМГ	Тромбин, белки, макрофаги, тромбоциты, остеобласты
Фармакологические свойства	Снижение активности фактора свертывания IIa; повышенная биодоступность; предсказуемый антикоагулянтный эффект; быстрая клубочковая фильтрация; низкая частота выработки антител к НМГ; незначительная активация остеобластов
Особенности применения	НМГ эффективны при подкожном способе введения; не требуют регулярного определения времени свертывания крови или активированного частичного тромбопласти- нового времени; продолжительный период полураспада; терапевтический эффект проявляется при приеме 1 раз в сутки; низкая частота развития тромбоцитопении, вызванной гепарином; низкая частота развития остеопороза.

Сравнительная характеристика низкомолекулярных гепаринов

Параметры	1-е поколение НМГ		2-е поколение НМГ	
	Дальтепарин (Фрагмин)	Эноксапарин (Клексан)	Надропарин (Фраксипарин)	Бемипарин (Цибор)
Средняя молекулярная масса, дальтон	6000	4500	4300	3600
Период полувыведения, ч	2,3-2,8	4,0-4,4	3,7	5,2-5,4
Соотношение анти-Ха/ анти Па - факторной активности	2,2/1	3,9/1	3,5/1	8/1

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- раннее лечение нестабильной стенокардии (НС) и ИМ;
- профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА;
- чрескожные коронарные вмешательства;
- кардиоверсия у больных с затянувшимся пароксизмом МЦА, когда при чреспилщеводной ЭхоКГ не обнаружено тромбов в полости левого предсердия, неотложная кардиоверсия;
- протезирование клапанов сердца;
- острая тромботическая окклюзия периферических артерий;
- операции с применением искусственного кровообращения;
- гемодиализ;
- ДВС-синдром.

	Гепарин	НМГ
Противопоказания	гемофилия и другие геморрагические диатезы; содержание тромбоцитов в крови < 100 000/мм ³ ; тромбоцитопения, вызванная гепарином, в анамнезе; активные язвы желудка и кишечника;	с выраженным снижением функции почек (КК < 30 мл/мин), патологическим ожирением (МТ > 1 50 кг или ИМТ > 50 кг/м ²) и при беременности
Побочные эффекты	тромбоцитопения (в том числе иммунная стромбозами), гиперкалиемия, остеопороз при длительном применении, аллегическая реакция; редко: головная боль, озноб, гипертермия, тошнота, рвота, запор, повышение активности печеночных ферментов	геморрагические осложнения, местная реакция в местах инъекции (раздражение, боль, гематома; редко некроз кожи — подозрение в отношении иммунной тромбоцитопении)
Режим дозирования	в/в инфузионно из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного НФГ. возможны п/к ин. в дозе, достаточной для преодоления низкой биодоступности	Препараты вводят подкожно в переднюю брюшную стенку, иногда внутривенно болюсно. Доза НМГ зависит от выбора препарата и цели его введения.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Эффект препаратов этой группы развивается приблизительно через 24 ч и продолжается в течение нескольких дней. Антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целого организма; *in vitro* они не действуют.

По механизму действия

Непрямые антикоагулянты — антагонисты витамина К, они ингибируют работу фермента редуктазы витамина К, в результате образующаяся окисленная форма витамина К не превращается в активную восстановленную форму.

Антикоагулянты непрямого действия предназначены для перорального приема, они нарушают синтез в печени протромбина, других факторов свертывания крови (VII, IX, X), антикоагулянтных протеинов С и S. Контроль за эффективностью и безопасностью лечения осуществляют с помощью МНО. Для развития полного эффекта антикоагулянтов непрямого действия требуется не менее 4 суток. По этой причине при необходимости быстрого антикоагулянтного действия одновременно с ними назначают гепарин в лечебной дозе.



В зависимости от химической структуры непрямые антикоагулянты подразделяют:

производные монокумарина (варфарин, аценокумарол), дикумарина (этил бискумацета)

индандионы — препарат фениндион (фенилин).

Варфарин

Варфарин обеспечивает наиболее стабильное антикоагулянтное действие, лучше всего изучен и является препаратом выбора. После приема внутрь препарат всасывается почти полностью, максимальное содержание в крови регистрируется через 2—12 ч. Через 36 ч после введения начальной дозы 40—50 мг достигается терапевтический уровень протромбина, эффект сохраняется еще в течение 36 ч. Около 96% препарата связано с плазменным альбумином. Уровень варфарина в плазме более стабилен в период лечения по сравнению с другими непрямыми антикоагулянтами. После отмены препарата протромбиновое время возвращается к норме через 3 суток. Препарат обладает кумулятивными свойствами, и при его отмене необходимо постепенное уменьшение дозы.

Фениндион

Фениндион отличается высокой токсичностью, антикоагулянтный эффект этилбискумацетата неустойчив, поэтому эти непрямые антикоагулянты, по возможности, не рекомендуются использовать. Фениндион дает более выраженные побочные эффекты по сравнению с кумаринами; эффект непродолжительный, развивается быстро. После приема терапевтической дозы действие развивается через 24 ч. При прекращении лечения протромбиновое время возвращается к норме через 48-72 часа. Может вызывать аллергические реакции и угнетать кроветворение.

Показания для назначения непрямых антикоагулянтов (НА):

- длительная профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА;
- профилактика тромбоэмболии при мерцательной аритмии у больных высокого риска;
- протезы клапанов сердца; вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ);
- тромб в полости левого желудочка после недавно перенесенного ИМ;
- профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антикоагулянты используют для профилактики и терапии венозного тромбоза. Опасность венозного тромбоза определяется возможностью эмболии сосудов легких, мозга, других жизненно важных органов. Пациенты с осложненными терапевтическими и хирургическими заболеваниями относятся к группе риска возникновения венозных тромбозов и тромбоемболий. Применение низкомолекулярных гепаринов снижает риск тромбозов глубоких вен и их осложнений.

Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты) занимают лидирующие позиции в качестве препаратов выбора для профилактики тромбоемболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия НА остается важным и обязательным показанием у лиц с протезированными клапанами сердца. Не исключено их применение при инфаркте миокарда и в послеоперационном периоде при наличии противопоказаний к применению гепарина. Однако крайняя непредсказуемость эффекта НА при фиксированном дозировании определяет необходимость коагулологического контроля при их применении. Вместе с тем, по мнению ведущих специалистов, в настоящее время НА являются безальтернативными препаратами, обладающими наибольшей доказанной эффективностью в профилактике тромботических осложнений.

Список литературы

Биохимическая фармакология: Учебное пособие / Под ред. П.В. Сергеева, Н.Л. Шимановского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 624 с.: ил.

Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. — Киев: Здоров'я, 1989. — 240 с.

Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. -640с. – (Серия «XXI век»).

Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216с.

Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. – М.: Бином, 2002; - 705с.

Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Низкомолекулярные гепарины: возможности применения. Кардиология. 1995; 10: 86–90.

Фармакология: Учебное пособие / Под ред. В.В. Майского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 400с.

Шилов, А.М. Прямые антикоагулянты в профилактике сердечно-сосудистых осложнений в хирургической и терапевтической практике/ А.М. Шилов//Трудн. пациент.-2012.-Т.10.№5.-С.49-54.