

АО «Медицинский Университет Астаны»

ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

**ВЫПОЛНИЛА: ЗАКИЕВА А. Ф.
ПРОВЕРИЛА: СЪЕЗ Ж. С.**

2016Г

Антикоагулянты прямого действия - это лекарственные препараты, препятствующие образованию фибрина и поэтому предупреждающие появление тромбов. Кроме того, антикоагулянты прямого действия прекращают рост уже образовавшихся тромбов, а также способствуют действию на них фибринолитических факторов. Прямые коагулянты: **гепарин** и его производные, **прямые ингибиторы тромбина**, а также селективные **ингибиторы фактора Ха** (одного из факторов свертывания крови)

Гепарин и его производные:

- Гепарин;
- Антитромбин III;
- Дальтепарин (фрагмин);
- Эноксапарин (анфибра, гемапаксан, клексан, эниксум);
- Надропарин (фраксипарин);
- Парнапарин (флюксум);
- Сулодексид (ангиофлюкс, вессел дуэ ф);
- Бемипарин (цибор).

Прямые ингибиторы тромбина:

- Бивалирудин (ангиокс);
- Дабигатрана этексилат (прадакса).

Селективные ингибиторы фактора Ха:

- Апиксабан (эликвис);
- Фондапаринукс (арикстра);
- Ривароксабан (ксарелто).

Гепарин

Гепарин — это гликозаминогликан (мукополисахарид), вырабатываемый базофильными гранулоцитами соединительной ткани (тучные клетки). Состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и гликозамина, которые этерифицированы кислотой серной, придающей ему отрицательный заряд. Молекулярная масса отдельных ингредиентов составляет от 3000 до 30 000 а. е. м.



- 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, направленные на образование тромбов в сосудах.

Фармакокинетика.

- После подкожного введения максимальный уровень в плазме крови развивается через 40—60 мин, внутримышечного — через 15—30, внутривенного — через 2—3 мин. Соединяется с белками крови на 95 %, обратимо соединяется также с разнообразными протеазами, принимающими участие в процессе коагуляции крови. Его захватывают клетки системы мононуклеарных фагоцитов, в которых он частично разлагается. Частично метаболизируется в печени. Период полувыведения из крови после введения в вену зависит от дозы и составляет 60—150 мин. Почти 20 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде, а также в виде урогепарина. В случае недостаточности функции печени гепарин кумулирует.

Е

Фармакодинамика.

- Как антикоагулянт прямого действия гепарин угнетает агрегацию тромбоцитов путем взаимодействия с антитромбином III. Является естественным ингибитором факторов свертывания крови сывороточных протеаз, в частности, фактора Ха (Стюарта—Прауэра), тромбина (IIa), а также факторов IХа (Кристалмаса), Ха (Розенталя), XI 1a (Хагемана). Наиболее чувствителен к ингибирующему действию гепарина тромбин. Определенное значение в антикоагулянтном эффекте гепарина имеет его способность увеличивать продукцию ингибитора тканевого фактора и усиливать фибринолиз путем стимуляции образования инактиватора плазминогена.

Фармакодинамика.

- Кроме влияния на коагуляцию гепарину присущи другие биологические свойства. Он оказывает противовоспалительное действие через угнетение хемотаксиса нейтрофилов, активности миелопероксидазы, лизосомальных протеаз, свободных радикалов, а также функции Т-лимфоцитов и факторов комплемента. Кроме того, ему присущи антимиотогенное и антипролиферативное влияние на гладкие мышцы сосудов, снижение вязкости плазмы, стимуляция ангиогенеза. Гепарин улучшает коронарное кровообращение и функцию миокарда за счет развития коллатералей у больных с острым инфарктом миокарда.
- Гепарин также влияет на обмен липидов. Он стимулирует выделение липопротеиновой и печеночной липаз, которые обеспечивают внутрисосудистые процессы делипидизации хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Вследствие этого повышается концентрация СЖК в плазме, которые используются организмом как источник энергии. Улучшает микроциркуляцию, повышает диурез (антагонизм с альдостероном). Принимает участие в тканевом обмене — снижает уровень глюкозы, повышает содержание бета-глобулина в крови, а также стойкость к гипоксии, некоторым экзотоксинам.

Показания к применению:

- Профилактика и лечение тромбэмболических заболеваний,
- Предупреждение и ограничение тромбообразования при оперативных вмешательствах,
- Остром инфаркте миокарда,
- Для поддержания жидкого состояния крови в аппаратах искусственного кровообращения и для гемодиализа.
- Подкожное профилактическое введение гепарина уменьшает частоту возникновения и летальность от эмболии легочных сосудов.
- Способствующее уменьшению содержания в крови холестерина и р-липопротеинов,
- Улучшению микроциркуляции,
- Иммуносупрессивное и противовоспалительное средство при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит и др.).

Побочные эффекты:

- при внутримышечных инъекциях и введении под кожу — гематомы
- Кровотечения при ХПН
- гематурия,
- гемартрозы,
- кровотечения в ЖКТ (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки),
- иммунная тромбоцитопения

Противопоказания:

- заболевания, сопровождающиеся снижением свертывания крови и повышенной проницаемостью сосудов,
- язвенные и опухолевые повреждения кишечного тракта,
- геморроидальные и маточные кровотечения,
- состояние после проведения хирургических операций,
- гемофилия,
- внутричерепное кровоизлияние,
- активная форма туберкулеза,
- тяжелые заболевания печени и почек,
- беременность и лактация.

Дальтепарин натрия.

- Раствор для инъекций (в 1 амп. — 10 000 МЕ, в 1 шприце — 2500 МЕ, 5000 МЕ).

Фармакологическое действие

- Антикоагулянт прямого действия. Представляет собой низкомолекулярный гепарин (средняя молекулярная масса 4000-6000 дальтон), выделенный из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи.
- Связывает антитромбин плазмы, вследствие чего подавляет некоторые факторы свертывания, в первую очередь фактор Ха; незначительно ингибирует образование тромбина. Практически не влияет на время свертывания крови. Оказывает слабо выраженное влияние на адгезию тромбоцитов. Возможно, действует также на сосудистую стенку и систему фибринолиза.

Фармакокинетика

- После п/к введения биодоступность — 90%. T_{1/2} после в/в введения — 2 ч, п/к — 3-4 ч. Выводится с мочой.

Показания

- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при длительном проведении гемодиализа или гемофильтрации у больных с острой или хронической почечной недостаточности, острые тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, профилактика тромбоэмболических осложнений в пред- и послеоперационном периоде (для применения шприц-тюбика).

Побочное действие

- На СК и свертывание крови: тромбоцитопения, кровотечение (при применении больших доз).
На печень: повышение активности печеночных трансаминаз.
- Аллергические реакции : крапивница, зуд; редко — анафилактический шок.
Прочие: алопеция, некроз кожи.

Противопоказания

- Понижение свертывания крови различного генеза, эрозивно-язвенные поражения органов пищеварительной системы в фазе обострения, особенно с тенденцией к кровотечениям, септический эндокардит, спинальная и эпидуральная пункции, травмы ЦНС, органов зрения, слуха, а также хирургические вмешательства на этих органах, симпатическая блокада; повышенная чувствительность к гепарину.

Эноксапарин

- Низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой 4500 дальтон.

Фармакология

- Фармакологическое действие - антитромботическое. Оказывает прямое антикоагуляционное действие, ингибирует тромбокиназу (фактор Ха), инактивирует тромбин (фактор IIa).
- Быстро и полностью всасывается после п/к введения, C_{max} (1,6 мкг/мл) достигается через 3–5 ч при дозе 40 мг. Незначительная часть подвергается биотрансформации. Выводится почками с $T_{1/2}$ 4 ч (при почечной недостаточности и в пожилом возрасте 5–7 ч). Анти-Ха активность сохраняется в крови 24 ч.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины); состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- и гепарининдуцированная тромбоцитопения, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Побочные действия вещества

- Тромбоцитопения (асимптоматическая, иммуноаллергическая), внутриспинальная гематома (при спинальной анестезии) и паралич, повышение уровня печеночных ферментов, кожные или системные аллергические реакции, кровотечения, в месте инъекций — воспаление, боль, гематома, узлы, некрозы

Способ применения и дозы

- Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий — 20 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней (первая доза за 2 ч до операции), при очень высоком риске — 40 мг/кг ежедневно, в течение 10 дней (первая доза за 12 ч до операции).
- Тромбозы глубоких вен — по 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней.
- Профилактика коагуляции при гемодиализе — 0,5–1 мг/кг в артериальную линию в начале гемодиализа, проводимого в течение 4 ч.
- Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q — по 1 мг/кг каждые 12 ч до стабилизации состояния (обычно 3–8 сут), на фоне приема ацетилсалициловой кислоты.

Бивалирудин

Фармакодинамика:

- селективный прямой ингибитор тромбина. Связывается с каталитическим участком тромбина, а также с анион-связывающим участком как свободного, так и связанного с фибрином тромбина. Тромбин играет главную роль в процессе тромбообразования, расщепляя фибриноген с образованием мономеров фибрина и активируя фактор свертывания XIII с образованием активного фактора свертывания XIIIa, который способствует образованию ковалентных поперечных связей между молекулами фибрина, что приводит к образованию устойчивого тромба.

Фармакинетика:

- Биодоступность при внутривенном введении полная. Быстро распределяется между плазмой и внеклеточной жидкостью. V_d в равновесном состоянии составляет 0,1 л/кг. Не связывается с белками плазмы крови (за исключением тромбина) или с эритроцитами. Метаболизируется под действием протеаз, включая тромбин. Период полувыведения составляет 35-40 минут. Около 20 % бивалирудина выводится в неизменном виде с мочой.

Показания:

- При нестабильной стенокардии или остром инфаркте миокарда без повышения сегмента ST при показаниях для проведения срочного или раннего чрескожного транслюминального коронарного вмешательства.
- В качестве антикоагулянта при проведении транслюминального коронарного вмешательства, в том числе при выполнении первичного чрескожного транслюминального коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Противопоказания:

- Активное кровотечение или повышенный риск кровотечения из-за врожденных или приобретенных нарушений гемостаза; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; подострый бактериальный эндокардит; почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на диализе; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к бивалирудину; повышенная чувствительность к гирудину (к пиявкам).

Способ применения и дозы:

- При нестабильной стенокардии или остром инфаркте миокарда без повышения сегмента ST бивалирудин вводят внутривенно струйно в дозе 100 мкг/кг с последующей немедленной инфузией в дозе 250 мкг/кг/ч в течение не более 72 ч.

Побочные эффекты:

-тромбоз, незначительные кровотечения, тромбоцитопения, анемия. желудочковая тахикардия, брадикардия, снижение артериального давления, крапивница, сыпь, анафилактические реакции и шок. тошнота, одышка, гематурия, головная боль, боль в груди, боль в спине, боль в паховой области,

Эликвис (апиксабан)

Фармакологическое действие:

- представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Предназначен для перорального применения. Препарат не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином.

Показания к применению:

- Профилактика венозной тромбоэмболии
- - Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска
- - Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания:

- - Тяжелые нарушения функции печени,
- - Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе.
- - Возраст до 18 лет
- - Беременность, лактация
- врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови; обострения язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; бактериальный эндокардит; тромбоцитопении; тромбоцитопатии; геморрагический инсульт в анамнезе; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия.

Побочные действия:

- кровоизлияния в ткани глазного яблока
- нечасто - носовое кровотечение; редко - кровохарканье.
- тошнота; нечасто - желудочно-кишечное кровотечение, наличие неизменной крови в кале;
- Гематурия
- повышение активности трансаминаз,

Способ применения и дозы:

- 1. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 часа после оперативного вмешательства).
- Рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава - от 10 до 14 дней.
- 2. У пациентов с фибрилляцией предсердий: 1 таблетка 5 мг 2 раза в сутки.
- Дозировку 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) применяют при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови > 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).
- 3. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки.