

Практические подходы к применению гепарина при сердечно-сосудистых заболеваниях

И. С. Явелов

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

Механизм действия. Гепарин проявляет активность в комплексе с антитромбином III. В результате происходит связывание (инактивация) ряда факторов свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa). Наиболее чувствительны к инактивации комплексом гепарина и антитромбина III факторы Xa и IIa (тромбин), которым отводится ключевая роль в процессе свертывания крови. Отношение активности против фактора Xa к активности против фактора IIa у нефракционированного гепарина составляет 1:1, у различных препаратов низкомолекулярного гепарина — от 2:1 до 4:1.

Краткая характеристика отдельных препаратов. Гепарин экстрагируют из органов домашних животных (в основном из слизистой оболочки кишечника свиней). Препарат представляет собой смесь сульфатированных полисахаридов (гликозамингликанов) разной молекулярной массы, которые синтезируются в основном тучными клетками и базофилами.

Молекулярная масса стандартного (нефракционированного) гепарина составляет примерно 3000-30000 (в среднем около 15000) дальтон. После внутривенного болюсного введения действие препарата начинается немедленно, период полувыведения составляет примерно 60 мин (30-150 мин в зависимости от дозы). При подкожном введении биодоступность низкая (10-40%), препарат начинает действовать примерно через 20-30 мин, период полувыведения зависит от дозы и составляет в среднем 90 мин (60-120 мин). Выведение нефракционированного гепарина из организма осуществляется преимущественно за счет быстро насыщаемого зависимо от дозы механизма (соединение с рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов с последующей деполимеризацией). Поэтому увеличение интенсивности и длительности антикоагуляции происходит непропорционально повышению дозы препарата. Из-за выраженного отрицательного заряда нефракционированный гепарин связывается с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами. Все это является причиной изменчивого и непредсказуемого антикоагулянтного действия препарата. *Особенности фармакокинетики и непостоянная антитромботическая активность различных партий нефракционированного гепарина определяют необходи-*

мость коагулологического контроля и индивидуального подбора дозы.

Низкомолекулярные гепарины (далтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия) получают в результате химической или ферментативной деполимеризации нефракционированного гепарина; они состоят из смеси полисахаридов более низкой молекулярной массы, которая колеблется от 1000 до 10000 дальтон и составляет в среднем 4000-6000 дальтон. Препараты этой группы получают с помощью различных химических процессов, они заметно различаются по составу и биологической активности. *Поэтому различные низкомолекулярные гепарины рассматривают как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства.* После внутривенного введения действие низкомолекулярных гепаринов начинается немедленно, максимальная активность в плазме крови достигается примерно через 5 минут. При подкожном введении биодоступность составляет как минимум 90%, максимальная активность в плазме крови достигается через 3-5 часов и сохраняется повышенной около 12 часов. Низкомолекулярные гепарины в значительно меньшей степени, чем нефракционированный, связываются с белками крови, эндотелиальными клетками и макрофагами; их выведение осуществляется преимущественно почками и не зависит от дозы. В результате антикоагулянтное действие препаратов этой группы более предсказуемо. Вместе с тем, при почечной недостаточности их выведение замедляется; особенно выраженные изменения происходят при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (для различных препаратов это значение может варьировать).

Клиническая эффективность. Нефракционированный гепарин изучается и широко используется в клинической практике уже несколько десятилетий. Хорошо документирована его способность уменьшать частоту неблагоприятных исходов у больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, венозным тромбозом и тромбозом легочной артерии, предупреждать тромбозы и эмболии у больных высокого риска. Препарат входит в схему введения фибринолитиков при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ, использу-

ется при выполнении инвазивных вмешательств в просвете сосудов.

Благодаря удобству применения (подкожное введение, отсутствие необходимости в коагулологическом контроле) низкомолекулярные гепарины активно вытесняют нефракционированный гепарин, особенно в случаях, когда необходимо длительное парентеральное введение лечебной дозы антикоагулянтов. Они оказались как минимум столь же эффективными при раннем лечении острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, профилактике и лечении венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. Есть данные о возможности использования препаратов этой группы при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ, подготовке к кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией, выполнении чрескожных коронарных вмешательств.

Показания к применению. Терапевтический эффект при создании достаточной концентрации гепарина в крови появляется быстро, поэтому он является средством выбора в случаях, когда необходимо скорейшее подавление процессов тромбообразования:

- раннее лечение обострений ишемической болезни сердца;
- подготовка к кардиоверсии у больных с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии или трепетания предсердий;
- профилактика и лечение венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактика и лечение тромботических осложнений при наличии механических искусственных клапанов сердца;
- острый тромбоз периферических артерий;
- предотвращение тромбообразования при манипуляциях в просвете сосудов;
- предотвращение тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров.

Принципы дозирования. Гепарин следует вводить внутривенно или подкожно в переднюю брюшную стенку; внутримышечные инъекции недопустимы.

Нефракционированный гепарин. Устойчивое антитромботическое действие поддерживают с помощью постоянной внутривенной инфузии или подкожных инъекций в дозах, достаточных для преодоления низкой биодоступности. Для быстрого создания необходимой концентрации препарата в крови используют внутривенное болюсное введение. Учет массы тела при выборе начальной дозы позволяет уменьшить риск чрезмерного уровня антикоагуляции в начале лечения. Подбор лечебных доз нефракционированного гепарина осуществляется индивидуально; при этом необходимо контролировать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), оценивая степень увеличения показателя по отношению к нормальному (контрольному) значению для конкретной лаборатории. В начале введения нефракционированного гепарина и после любого изменения его дозы АЧТВ необ-

ходимо определять каждые 6 ч. Переходить на более редкие определения АЧТВ (1 раз в сутки) можно только когда в двух последовательных анализах будут достигнуты терапевтические значения показателя. Время свертывания крови для контроля антикоагулянтного действия нефракционированного гепарина использовать нельзя.

При раннем лечении венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии размер внутривенного болюса должен составлять 80 ЕД/кг (альтернативно — 5000 ЕД), скорость начальной инфузии — 18 ЕД/кг/ч (минимально 1250 ЕД/ч); целевое значение АЧТВ — в 1,5-2,5 раза выше контрольного. Одновременно с нефракционированным гепарином начинают подбор дозы непрямого антикоагулянта (предпочтительно варфарина); гепарин отменяют, когда будут достигнуты стойкие терапевтические значения Международного нормализованного отношения (2,0-3,0 при двух определениях с интервалом минимум в сутки), но не ранее, чем через 4 суток.

При остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ в сочетании с фибринолитиком, нефракционированный гепарин вводят болюсом 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД) и начинают постоянную инфузию 12 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч); в дальнейшем следует поддерживать АЧТВ в 1,5-2 раза выше контрольного. Длительность инфузии у больных без возобновляющейся ишемии миокарда от 24 до 48 часов.

При остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST на ЭКГ и других проявлениях артериального тромбоза размер болюса составляет 60—80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) при начальной скорости внутривенной инфузии 12-18 ЕД/кг/ч (максимально 1250 ЕД/ч); в последующем необходимо стремиться к увеличению АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольного. Длительность инфузии от 2 до 8 суток.

Для облегчения подбора дозы нефракционированного гепарина во время внутривенной инфузии используют протоколы (номограммы), регламентирующие характер изменения дозы препарата в зависимости от достигнутых значений АЧТВ. Одна из номограмм, разработанных для лечения тромбоэмболии легочной артерии, приведена ниже (см. табл. 1).

При чрескожных коронарных вмешательствах вводятся большие внутривенные болюсы нефракционированного гепарина (70-100 ЕД/кг при отсутствии блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов и 50-70 ЕД/кг при их введении). Методом контроля является активированное время свертывания крови, которое должно составлять 250-350 сек при отсутствии блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов (250-300 сек — при использовании анализатора НемоТес, 300-350 сек — при использовании анализатора НемоСхрон) и 200-250 сек — при их введении. Если процедура затягивается, может потребоваться введение дополнительного болюса.

Номограмма подбора дозы нефракционированного гепарина с использованием относительных изменений АЧТВ

АЧТВ во время внутривенной инфузии	Изменение дозы, ЕД/кг·ч	Дополнительные действия	Следующее определение АЧТВ
Менее 1,2 контрольной величины	+4	Болюс 80 ЕД/кг	Через 6 ч
1,2—1,5 контрольной величины	+2	Болюс 40 ЕД/кг	Через 6 ч
1,5—2,3 контрольной величины	0	0	Через 6 ч*
2,3—3,0 контрольной величины	—2	0	Через 6 ч
Более 3,0 контрольной величины	—3	Прекращение на 1 ч	Через 6 ч

Примечание. * — в первые 24 ч определение повторять каждые 6 ч; в дальнейшем, если АЧТВ не выходит за терапевтические границы, перейти на определение 1 раз/сут (каждое утро).

Подкожное введение высоких доз нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ обычно применяют вместо внутривенной инфузии препарата в случаях, когда требуется поддержание терапевтического уровня антикоагуляции в течение долгого времени. Начальная доза составляет 250 ЕД/кг или 17500 ЕД. Для ускорения эффекта одновременно можно ввести препарат в вену в дозе 5000 ЕД. В дальнейшем нефракционированный гепарин вводят в дозе от 17500 до 20000 ЕД каждые 12 ч, которая подбирается таким образом, чтобы через 6 ч после инъекции сохранялись терапевтические значения АЧТВ (в 1,5-2,5 раза выше контрольного). Когда эта цель достигнута, АЧТВ можно определять реже — от 2 раз в неделю до 1 раза в 2 недели. Из-за особенностей фармакокинетики добиться поддержания достаточного уровня антикоагуляции с помощью подкожных введений нефракционированного гепарина очень трудно. Поэтому лучше использовать не прямые антикоагулянты или лечебную дозу низкомолекулярных гепаринов

Подкожное введение низких доз нефракционированного гепарина (5000 ЕД 2-3 раза/сут) используют для профилактики венозного тромбоза; контроль АЧТВ при этом не требуется.

Низкомолекулярные гепарины дозируют в международных единицах активности против активированного Х фактора свертывания крови (МЕ). Выбор лечебной дозы препаратов осуществляется с учетом массы тела больного. Индивидуального контроля выраженности антитромботического действия низкомолекулярных гепаринов в большинстве случаев не требуется. Оценить степень воздействия низкомолекулярных гепаринов и при необходимости скорректировать их дозу целесообразно у больных с выраженным снижением функции почек (клиренсом креатинина <30 мл/мин), патологическим ожирением (массой тела >150 кг или индексом массы тела >50 кг/м²), а также при беременности. Для этого необходимо определить уровень активности против фактора Ха в крови на пике действия препарата: при тяжелой почечной недостаточности повторно (есть опасность кумуляции), при ожи-

рении — хотя бы однократно, при беременности — 1 раз в месяц. Вместе с тем у беременных накоплен достаточный опыт применения низкомолекулярных гепаринов без обязательной оценки анти-Ха активности в крови.

Особенности дозирования низкомолекулярных гепаринов зависят от показаний и применяемых лекарственных средств. Приведенные ниже дозы касаются больных, не имеющих значительного повышения уровня креатинина в крови (не более 200-260 мкмоль/л); проверенных схем модификации доз препаратов при выраженной почечной недостаточности пока не разработано, хотя производители в этом случае рекомендуют уменьшить дозу препаратов наполовину.

При венозном тромбозе и не массивной тромбоэмболии легочной артерии используются:

- далтепарин в дозе 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) подкожно каждые 24 часа (при повышенном риске кровотечения — 100 МЕ/кг каждые 12 часов);
- надропарин в дозе 86 МЕ/кг подкожно каждые 12 часов или 171 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) каждые 24 часа;
- эноксапарин в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг; максимально 180 мг) подкожно каждые 24 часа или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов.

Одновременно с низкомолекулярным гепарином начинают подбор дозы непрямого антикоагулянта (предпочтительно варфарина); гепарин отменяют, когда будут достигнуты стойкие терапевтические значения Международного нормализованного отношения (2-3 при двух определениях с интервалом минимум в сутки), но не ранее, чем через 4 суток.

При остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST на ЭКГ и других проявлениях артериального тромбоза используются:

- далтепарин в дозе 120 МЕ/кг (максимально 10000 МЕ) подкожно каждые 12 часов;
- надропарин, первое введение внутривенно болюсом 86 МЕ/кг, сразу вслед за этим подкожно 86 МЕ/кг каждые 12 часов;

- эноксапарин 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов (первой подкожной инъекции может предшествовать внутривенное болюсное введение 3000 МЕ [30 мг] препарата).

Длительность применения препаратов от 2 до 8 суток (справедливо для эноксапарина; далтепарин и надропарин, как правило, вводились около 5-6 суток)

Данные недавно опубликованного крупного контролируемого исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют, что у больных без высокого риска кровотечений и существенного увеличения уровня креатинина в крови введение эноксапарина в течение недели после тромболитической терапии лучше, чем 48-часовая инфузия нефракционированного гепарина, предотвращает несмертельные рецидивы инфаркта миокарда и возобновление тяжелой ишемии миокарда. При этом ожидаемая польза превышает риск геморрагических осложнений. Использовалась следующая схема введения препарата:

- у больных моложе 75 лет через 15-30 минут после начала тромболитической терапии вводился болюс 30 мг, через 15 минут начинали подкожные введения 1 мг/кг каждые 12 часов, причем первые две дозы не должны были превышать 100 мг;
- у больных ≥ 75 лет болюс не применялся, доза для подкожного введения составляла 0,75 мг/кг каждые 12 часов, причем величина первых двух доз не должна была превышать 75 мг;
- в случаях, когда значение клиренса креатинина составляло < 30 мл/мин, доза уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз/сут.

Если чрескожное коронарное вмешательство выполняется в ранние сроки обострения коронарной болезни сердца на фоне продолжающегося подкожного введения эноксапарина, переходить на нефракционированный гепарин во время процедуры не следует из-за повышенного риска кровотечений. При этом если после последнего введения эноксапарина прошло менее 8 ч, вмешательство можно осуществлять без дополнительного введения гепарина, если 8-12 ч — непосредственно перед процедурой внутривенно ввести эноксапарин в дозе 0,3 мг/кг. Проверенных схем выполнения чрескожных коронарных вмешательств на фоне использования далтепарина или надропарина не разработано. В этих случаях разумно начинать процедуру не ранее, чем через 12 ч после подкожной инъекции препаратов, и во время нее использовать нефракционированный гепарин.

Для профилактики венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии у нехирургических больных подкожно вводят далтепарин 5000 МЕ или эноксапарин 4000 МЕ (40 мг) каждые 24 часа.

Побочные эффекты. Как любое антитромботическое средство гепарин может спровоцировать кровотечение. Чтобы не пропустить это осложнение, во время использования гепарина необходимо активно искать признаки кровотечения и регулярно определять содер-

жание гемоглобина в крови и гематокрит. При любом значительном ухудшении состояния больного, получающего гепарин, необходимо определить содержание гемоглобина, гематокрит, а также АЧТВ, если вводился нефракционированный гепарин. При возникновении кровотечения во многих случаях достаточно отменить препарат. Антидотом гепарина является протамина сульфат, 1 мг которого полностью нейтрализует 100 ЕД нефракционированного гепарина, но не более 60 % активности низкомолекулярных гепаринов. Для нейтрализации низкомолекулярного гепарина, введенного подкожно в предшествующие 8 часов, используется 1 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ, в более поздние сроки — 0,5 мг на 100 МЕ. Из-за риска возникновения тяжелых побочных эффектов (брадикардия, артериальная гипотония вплоть до шока, анафилактические реакции) препарат следует использовать только в случаях, когда требуется немедленное прекращение действия гепарина, вводить только внутривенно медленно, предварительно убедившись в отсутствии гиповолемии, и иметь наготове средства оказания неотложной помощи. Длительное сохранение эффекта при подкожном введении гепарина, продолжающего поступать из подкожной клетчатки, делает оправданной инфузию расчетной дозы протамина сульфата в течение нескольких часов или повторное использование половинной дозы при сохраняющемся кровотечении.

При применении гепарина может возникнуть тромбоцитопения. Обычно она проявляется незначительным снижением числа тромбоцитов в первые несколько суток от начала лечения. Этот феномен доброкачественный, не сопровождается увеличением риска кровотечений и исчезает самопроизвольно, даже при продолжении введения гепарина. Намного реже развивается иммунная тромбоцитопения, которая часто сочетается с тромбозами и является одним из наиболее тяжелых осложнений гепаринотерапии. Чтобы не пропустить это осложнение, необходимо контролировать содержание тромбоцитов в крови ежедневно или как минимум на 3-5-е, 7-10-е и 14-е сутки лечения; при выявлении < 100000 клеток в мм^3 или уменьшении их концентрации $> 50\%$ по отношению к исходному уровню гепарин должен быть немедленно отменен. Подозрительно также появление новых тромбозов, тромбоэмболий или некрозов кожи в местах введения гепарина (даже в отсутствие тромбоцитопении). При использовании низкомолекулярных гепаринов тромбоцитопения возникает реже, чем при введении нефракционированного.

Возможны также различные проявления аллергии, остеопороз (при использовании высоких доз в течение нескольких месяцев; у получающих низкомолекулярные гепарины — встречается реже), головная боль, озноб, повышение температуры тела, тошнота, рвота, запор, частая или длительная эрекция, повышение уровня аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз

(обычно бессимптомное; возможна их нормализация при продолжении лечения), местные реакции в местах подкожных инъекций (раздражение, боль, гематома, редко изъязвление, некроз кожи), периферическая нейропатия и облысение.

При длительном введении гепарина есть риск возникновения гиперкалиемии за счет угнетения синтеза альдостерона. Потому у больных с предрасполагающими факторами (сахарный диабет, почечная недостаточность, ацидоз, исходно повышенное содержание калия в крови, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, калийсберегающих диуретиков) надо контролировать содержание калия в крови, особенно когда длительность лечения превышает 7 суток.

Противопоказания. Аллергия или гиперчувствительность; геморрагический диатез; содержание тромбоцитов в крови менее <100000 клеток в мм^3 , тромбоцито-

пения, вызванная гепарином, в анамнезе; активная язва желудка и кишечника; продолжающееся тяжелое кровотечение; недавнее внутрисерпное кровотечение; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелое заболевание печени (включая варикозное расширение вен пищевода); тяжелая травма или недавно перенесенное хирургическое вмешательство (особенно на глазах и нервной системе); острый бактериальный эндокардит.

Основные лекарственные взаимодействия. Риск кровотечений увеличивается при сочетании с другими антитромботическими препаратами; антикоагулянтное действие нефракционированного гепарина уменьшается при одновременной инфузии нитроглицерина в высоких дозах; риск развития гиперкалиемии увеличивается при сочетании с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Литература

1. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
2. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2003; 24: 28-66.
3. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). 2004; полный текст доступен на [www. acc. org](http://www.acc.org).
4. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840.
5. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002; полный текст доступен на www. acc. org.
6. *Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W. et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-1900.
7. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. *Кардиология* 2004, № 4, приложение: 1-2.
8. *Harrington R. A., Becker R. C., Ezekowitz M. et al.* Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S.
9. *Menon V., Harrington R. A., Hochman J. S. et al.* Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 549S-575S.
10. *Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A. et al.* Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
11. International Consensus Statement. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
12. *Buller H. R., Agnelli G., Hull R. D. et al.* Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
13. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301-1336.
14. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
15. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *JACC* 2004; 44: 671-719. Полный текст доступен на www. acc. org.
16. *Antman E. M., Morrow D. A., McCabe C. H. et al., for the EXTRACT-TIMI 25 Investigators.* Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-1488.