

Низкомолекулярные гепарины

И.И. Староверов

Если попросить любого практикующего врача назвать самый известный препарат из группы антикоагулянтных средств, можно не сомневаться, что подавляющее большинство врачей назовет гепарин. Нефракционированный гепарин (НФГ), влияющий на все фазы свертывания крови, используется в лечении и профилактике тромбозов и эмболий как в терапевтической, так и в хирургической практике.

В то же время НФГ имеет ряд известных недостатков. Один из них обусловлен фармакокинетикой препарата: НФГ способен образовывать неспецифические связи с белками и клетками крови и сосудов, что приводит к непредсказуемому антикоагулянтному ответу на введение препарата у одних пациентов и необходимости введения очень больших доз НФГ у других (резистентность к гепарину). Лечение НФГ ассоциируется с развитием тромбоцитопении (около 3% на 5–15-й день терапии) и остеопороза (2–3% больных на фоне терапии дольше 3 мес). Полисахариды, из которых состоит молекула НФГ, имеют молекулярную массу от 3000 до 30000 дальтон.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают с помощью различных способов деполимеризации НФГ, т.е. они являются частью его молекул со средней молекулярной массой 4000–6000 дальтон. НФГ и НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина, так как для осуществления антикоагулянтного действия им нужен кофактор – антитромбин. Комплекс антитромбин–гепарин в 1000 раз быстрее инактивирует тромбин (II фактор) и Ха-фактор. Длина молекулы НФГ (>18 сахарных остатков) достаточна для ингибирования и II и Ха-факторов свертывания, а НМГ (короткая молеку-

ла) – только для инактивации фактора Ха. Небольшой размер молекулы НМГ определяет улучшенную биодоступность препарата, достигающую 90% после подкожной инъекции, стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект, а также существенное уменьшение частоты развития остеопороза и тромбоцитопении (табл. 1).

В связи с предсказуемостью действия НМГ контроль лабораторных показателей при их применении не нужен (табл. 2) – доза рассчитывается в зависимости от массы тела больного.

НМГ можно лишь условно назвать новым классом антикоагулянтных средств, так как опыт применения их в клинической практике превышает 20 лет. Наиболее изучены сегодня три представителя этой группы: надропарин (Фраксипарин), далтепарин (фрагмин), эноксапарин (клексан) (табл. 3). Эти препараты активно вытесняют из клинической практики НФГ и становятся средством первой линии в лечении и профилактике венозного тромбоза, тромбоэмболии легочной артерии и лечении острых коронарных синдромов.

Официальные клинические рекомендации по лечению передозировки НМГ в настоящее время отсутствуют. Обычно в клинике в подобной ситуации применяют протамин в дозе 1 мг на каждые 100 анти-Ха Ед. активности в первые 8 ч после инъекции.

Противопоказания к назначению НМГ:

- непереносимость НФГ, так как НМГ получают из НФГ путем химической и ферментативной деполимеризации;
- активное кровотечение. При наличии любого заболевания или состояния, сопровождающегося повышенным риском

кровотечений, необходимо оценить потенциальную пользу и риск применения;

- наличие в анамнезе тромбоцитопении, вызванной гепарином. НМГ не следует применять для ее лечения.

НМГ отличаются друг от друга по фармакокинетическим, биологическим и биофизическим свойствам, связанным с технологическими особенностями производства. Это необходимо помнить врачу при анализе результатов клинических испытаний любого препарата этого класса.

Таблица 1. Характеристика гепаринов

Характеристика	НФГ	НМГ
Биодоступность, %	25–30	90–95
Время полужизни в плазме	короче	длиннее
Влияние на тромбоциты	++	+/-
Влияние на гемостаз	++	+/-
Остеопороз	++	+/-
Тромбоцитопения	++	+

Таблица 2. Контроль антикоагулянтной терапии

	НФГ	НМГ	Оральные антикоагулянты
Профилактика	Не нужен	Не нужен	МНО
Лечение	АЧТВ или концентрация гепарина в плазме	Не нужен	МНО

Обозначения: АЧТВ – активированное частично тромбопластиновое время (целевой уровень – 2-кратное превышение уровня нормы); МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 3. Особенности фармакокинетики НМГ

Параметр	Далтепарин	Эноксапарин	Надропарин
Молекулярный вес (средний)	6000	4200	4500
Время полужизни в плазме, ч	2,1–2,3	4,5	2,2–3,5
Отношение анти Ха/анти IIa активность	2,7	3,8	3,6
Биодоступность, %	87	92	98

Игорь Иванович Староверов – докт. мед. наук, зав. клиническим отделением неотложной кардиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва.

Таблица 4. Частота осложнений при лечении ТГВ в стационаре и дома

Осложнение	Levine		Koopman	
	НМГ (n = 247)	НФГ (n = 253)	НМГ (n = 202)	НФГ (n = 198)
ТЭЛА, %	5,3	6,7	6,9	8,5
Большое кровотечение, %	0,5	2,0	2,0	1,2
Смерть, %	6,9	8,0	4,0	6,3

Профилактика и лечение венозных тромбозов и эмболий

Только в США в течение 1 года от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) гибнет от 100 000 до 200 000 больных (это больше, чем число случаев смерти, связанных с раком груди и гибели в результате дорожно-транспортных происшествий вместе взятых). Диагностируют при жизни больного ТЭЛА менее чем в 70% случаев в хирургических клиниках и менее 30% – в терапевтических. По перечисленным ниже клиническим и лабораторным показателям можно выделить группу риска больных, у которых угроза тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА наиболее высока:

Клинические данные	Лабораторные данные
Тромбоэмболия в анамнезе	Дефицит антитромбина III
Онкология	Дефицит протеина С
Возраст >70 лет	Дефицит протеина S
Ожирение	Дефицит кофактора 2 гепарина
Длительное обездвиженное положение	Резистентность к активированному протеину С
Застойная сердечная недостаточность	Гипергомоцистемия
Хирургия	Высокий уровень фактора XI
Беременность	Высокий уровень фактора VIII
Варикозное расширение вен	
Оральные контрацептивы	
Длительные поездки (самолет, автомобиль и т.д.)	

Таблица 5. Метаанализ исследований НФГ против НМГ

Осложнение	НМГ (%)	НФГ (%)	RR	НМГ (%)	НФГ (%)	RR
ТГВ	5,3	6,7	0,79	13,8	21,2	0,68
ТЭЛА	0,3	0,7	0,44	1,7	4,1	0,43
Большое кровотечение (Nurmohamed, 1992)	2,6	2,6	1,01	0,9	1,3	0,75

Обозначения: RR – средний риск.

Показано, что применение НМГ безопасно и не менее эффективно, чем лечение ТЭЛА НФГ, а потребительские свойства НМГ – подкожный путь введения и отсутствие необходимости лабораторного контроля – делают их назначение предпочтительным. Для этого используют следующую схему лечения: дальтепарин 100 Ед/кг 2 раза в сутки, эноксапарин 100 Ед/кг 2 раза в сутки, надропарин 90 Ед/кг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения составляет 5–10 дней. В ряде клинических исследований влияние НФГ и НМГ на ТГВ сравнивали, оценивая венотромбоз до начала лечения и на 10-й день терапии. Метаанализ этих исследований, проведенный в 1996 г. S. Siragusa, показал, что уменьшение размеров тромба отмечено в 64% случаев лечения НМГ и в 50% у больных, получавших НФГ. Увеличение размеров тромбов отмечено у 6 и 12% пациентов соответственно. Указанные различия достоверны.

Снижение относительного риска ТГВ и ТЭЛА при использовании НМГ против НФГ составляет: для Фраксипарина 0,61 и 0,32, для дальтепарина 0,9 и 1,0, для эноксапарина 0,96 и 0,65 соответственно.

Таким образом, можно согласиться с мнением, высказанным в 2001 г. Mismetti, что Фраксипарин является единственным НМГ, эффективным для лечения ТГВ при наличии или отсутствии ТЭЛА.

В конце прошлого века были проведены два простых по построению исследования, в которых больные с диагностированным ТГВ были разделены на две группы. Первую госпитализировали и лечили в стационаре с помощью внутривенных инфузий НФГ, а вторую лечили НМГ дома. Оказалось, что эффективность и безо-

пасность лечения больных практически не отличались (табл. 4).

Результаты этих исследований важны с экономической и практической позиций, так как обосновывают новый подход к лечению огромного числа больных с ТГВ. Появление НМГ с пролонгированным действием, таких как Фраксипарин форте, когда для достижения эффекта достаточно однократной подкожной инъекции препарата в сутки, делает лечение этих больных в домашних условиях все более реалистичным и экономичным.

Тромбопрофилактика в хирургии

Вопросы профилактики тромбозов и эмболий в общей хирургии (абдоминальной, торакальной, ортопедии, у онкологических больных) до настоящего времени чрезвычайно важны. Доказана эффективность введения 5000 Ед. НФГ подкожно за 2 ч до операции и через 8–12 ч после. Это позволяет снизить риск венозных тромбоэмболий на 70% и летальной ТЭЛА на 50%. Тромбопрофилактика с использованием Фраксипарина, эноксапарина и дальтепарина оказалась сравнимой по эффективности с НФГ (табл. 5).

Рекомендуемые дозы препаратов и длительность лечения для каждого НМГ и хирургического вмешательства изложены в соответствующих рекомендациях и руководствах (АССР, 2001).

Острые коронарные синдромы

В основе развития острых коронарных синдромов (ОКС) лежит единый патогенетический механизм, когда в результате повреждения атеросклеротической бляшки в крови появляется основной активатор свертывания –

тканевой фактор (ТФ). ТФ связывается с VII и VIIa факторами и активирует X- и Ха-факторы, что приводит к тромбозу и образованию фибрина. Поэтому применение при обострении ИБС препаратов, ингибирующих активность и образование основных факторов свертывания – тромбина (II фактор) и Ха-фактора, является патогенетически оправданным способом лечения тромбоза внутри просвета коронарной артерии.

Исследование эффективности дальтепарина при ОКС без подъема сегмента ST проведено в 32 крупных исследованиях. В исследовании FRISC изучали низкомолекулярный гепарин в период госпитализации больного (1–6-й день) и после выписки из стационара (6–40-й день) дома. К 6-му дню суммарная точка (смерть, ИМ, реваскуляризация) оказалась на 62% меньше в сравнении с больными, получавшими аспирин. Однако к 40-му дню эти различия уже отсутст-

вовали. В исследовании FRISC лечение НМГ сравнивали с НФГ в острой фазе. Оба препарата к 6-му дню болезни оказались примерно равной эффективности по числу коронарных событий – 9,3 и 7,6% соответственно. Продолжение лечения дальтепарином до 45-го дня болезни выявило преимущества терапии в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. Продление терапии дальтепарином (5000 Ед. 2 раза в день) до 3 мес (FRISC II) не привело к улучшению прогноза через 3 и 6 мес наблюдения.

Исследование эноксапарина у больных ОКС в исследовании ESSENCE показало преимущества НМГ над НФГ. Суммарная конечная точка достоверно снизилась к 14-му (19,8 и 16,6% соответственно) и 30-му дню (23,3 и 19,8% соответственно), а также через год (35,7 и 32% соответственно).

Результат исследования TIMI 11 В подтвердил преимущества НМГ над

НФГ. Число конечных точек к 8-му и 43-му дням болезни снизилось на фоне эноксапарина (12,4 и 14,5%, а также 17,3 и 19,7% соответственно).

Надропарин у больных ОКС оказался эффективнее плацебо, а в исследовании FRAXIS продемонстрировал сравнимую с НФГ эффективность.

Дозы НМГ, рекомендованные при лечении ОКС:

- дальтепарин 120 Ед/кг каждые 12 ч подкожно в течение 5–8 дней;
- эноксапарин 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч в течение 2–8 дней до 12,5 дней;
- надропарин 86 Ед/кг подкожно каждые 12 ч в течение 4–8 дней.

Применение НМГ при лечении больных острым коронарным синдромом без подъема ST стало обязательным в странах Европы, а затем и в США, что отражено в соответствующих профессиональных рекомендациях (ESC за 2002 г. и ACC/ANA за 2003 г.). ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.

Подписной индекс 81609.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.

Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 66 руб., на один номер – 33 руб.

Подписной индекс 81166.