

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ И ПРИМЕНЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д. Н. Емельянов, В. С. Сергеев

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолГМУ

Антикоагулянты — это лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет воздействия на плазменные факторы свертывания крови.

Антикоагулянты в основном тормозят появление нитей фибрина и способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, противодействуя влиянию тромбина на фибрин. Антикоагулянты также усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

Антикоагулянты делят на 2 группы: а) антикоагулянты прямые — (т. е. взаимодействующие непосредственно с факторами свертывания крови), эффективные *in vitro* и *in vivo*; б) антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К) — длительного действия, действуют только *in vivo* и после латентного периода.

Антикоагулянты прямого действия применяются парентерально при необходимости в быстром наступлении эффекта.

Антикоагулянты непрямого действия нарушают синтез в печени факторов свертывания крови, действуют длительно и принимаются внутрь.

К антикоагулянтам прямого действия относят гепарин, который может быть нефракционированным (НФГ) и фракционированным (низкомолекулярным) — (НМГ), а также селективные ингибиторы тромбина прямого действия, которые однако в клинической практике в РФ еще не применяются. Кроме того, к прямым антикоагулянтам относят фондапаринукс натрия — синтетический препарат, обладающий сходным с гепарином действием.

### НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ (СТАНДАРТНЫЙ) ГЕПАРИН (ГЕПАРИН НАТРИЙ)

Получают из легких крупного рогатого скота и слизистой оболочки кишечника свиней. Гепарин связывается антитромбином III (АТIII), вызывает конформационные изменения в его молекуле и ускоряет комплексообразование антитромбина III с серин-протеазами системы коагуляции; в результате блокируется тромбин, ферментативная активность акти-

вированных факторов IX, X, XI, XII, плазмينا и калликреина.

Наиболее высокая биодоступность отмечается при в/в введении. После внутривенного введения действие начинается немедленно, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 1 ч. При п/к введении биодоступность низкая (10–40%),  $T_{1/2}$  составляет 1–2 ч.

Гепарин в плазме находится в основном в связанном с белками состоянии, интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, что является причиной изменчивого антикоагулянтного действия препарата.

Экскреция гепарина происходит через почки в виде метаболитов и только при введении высоких доз возможна экскреция в неизменном виде.

Гепарин снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и др. эндогенными факторами, и препятствует, таким образом, развитию стаза.

### Показания

Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда; тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда, операциях на сердце и кровеносных сосудах, тромбоэмболия легочных и мозговых сосудов, тромбофлебиты (профилактика и лечение); ДВС-синдром, профилактика микротромбообразования и нарушения микроциркуляции; тромбоз почечных вен; мерцательная аритмия, митральные пороки сердца (профилактика тромбообразования); бактериальный эндокардит; гломерулонефрит; волчаночный нефрит; ревматизм; бронхиальная астма; проведение экстракорпоральных методов (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ), форсированного диуреза; промывание венозных катетеров.

### Противопоказания

Геморрагический диатез, лейкозы, анемии, повышенная проницаемость сосудов, полипы, злокачественные новообразования и язвенные поражения ЖКТ, тяжелые нарушения функции печени и почек, операции на мозге и позвоночнике.

### *Побочные действия*

Головокружение, головные боли, тошнота, анорексия, рвота, диарея, алоpecia; ранние и поздние (аутоиммунные) тромбоцитопении; геморрагические осложнения — кровотечения в ЖКТ или мочевом тракте, ретроперитонеальные кровоизлияния в яичники, надпочечники (с развитием острой надпочечниковой недостаточности), остеопороз, кальцификация мягких тканей, угнетение синтеза альдостерона, повышение уровня трансаминаз в крови, аллергические реакции (лихорадка, высыпания, бронхиальная астма, анафилактоидная реакция), местное раздражение, гематома, болезненность при введении.

### *Взаимодействие*

Эффективность усиливается ацетилсалициловой кислотой, декстраном, тетрациклинами, фенилбутазоном, ибупрофеном, индометацином, варфарином, дикумарином (повышается риск кровотечений), ослабляется — сердечными гликозидами, антигистаминными препаратами, этакриновой кислотой.

### *Меры предосторожности*

При применении НФГ необходимо определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Учитываются относительное увеличение АЧТВ по отношению к контрольным значениям для данной лаборатории.

### **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ (ФРАКЦИОНИРОВАННЫЕ) ГЕПАРИНЫ**

Гепарины с низкой молекулярной массой или низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем химической или ферментативной деполимеризации нефракционированного гепарина (НФГ), и составляют примерно 1/3 размера его молекулы. НМГ состоят из смеси полисахаридов со средней молекулярной массой 4000–6000 дальтон. Механизм влияния НФГ и НМГ на факторы свертывания крови сходен, однако имеются различия в антикоагулянтных свойствах, биодоступности, фармакокинетике и действии на тромбоциты.

НМГ в отличие от НФГ обладают преимущественно анти-Ха-фактором активностью, в меньшей степени блокируя непосредственно тромбин. Соотношение: анти-тромбин/анти-Ха-фактор активности у НФГ составляет 1/1, а у разных НМГ от 1/1,5 до 1/4.

НМГ меньше связываются с белками плазмы, макрофагами и эндотелиальными клетками, что обеспечивает лучшую биодоступность его небольших доз и быструю всасываемость из подкожных депо. При подкожном введении биодоступность НМГ достигает 90 %. Анти-Ха активность НМГ сохраняется 12 часов и больше, следовательно, необходимый уровень антикоагуляции можно поддерживать 1—2 подкожными инъекциями препарата в сутки.

НМГ меньше влияют на тромбоциты и реже вызывают развитие тромбоцитопений, а следовательно и геморрагических осложнений при его применении.

В общем, антикоагуляционное действие НМГ более предсказуемо и стабильно, чем действие НФГ.

В настоящее время известно множество НМГ, из которых в нашей стране чаще применяются: надропарин кальция (фраксипарин), эноксапарин натрия (клексан, ловенокс), дальтепарин натрия (фрагмин), ревиварин натрия (кливарин).

Необходимо отметить, что различные НМГ отличаются друг от друга по физико-химическим, биологическим и фармакокинетическим свойствам, что обусловлено различной технологией их производства. В связи с этим недопустимо переносить данные по показаниям, эффективности и безопасности с одного НМГ на другие. С позиций доказательной медицины имеются различия в показаниях к применению отдельных НМГ. Так, если применение надропарина кальция, эноксапарина натрия и дальтепарина натрия показано практически при всех клинических ситуациях когда необходимо снижение коагуляционной активности плазмы, то эффективность ревиварина натрия доказана только при лечении тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен нижних конечностей и при профилактике венозного тромбоза у хирургических больных.

Контроль за терапией НМГ может осуществляться по определению анти-Ха-фактора активности. Определение АЧТВ только частично характеризует антитромботическую активность НМГ. Однако учитывая достаточно предсказуемую фармакокинетику НМГ при дозировании препарата достаточно ориентироваться только на массу тела больного.

НМГ вводят в подкожную клетчатку живота каждые 12 ч.

### *Показания*

Такие же, как для НФГ.

### *Противопоказания*

Такие же, как для НФГ.

### **ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ**

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасахарид, который так же, как и гепарин, соединяется с антитромбином (АТ) III и многократно усиливает способность последнего связывать активированный X фактор свертывания крови. При этом, в отличие от препаратов гепарина, влияние фондапаринукса не затрагивает другие ферменты, участвующие в процессе коагуляции.

Фондапаринукс практически полностью всасывается из подкожной клетчатки, мало взаимодействует с белками и клетками крови, а также

обладает длительным периодом полувыведения, который составляет около 17 и 21 ч у молодых и пожилых здоровых лиц соответственно.

Все это обуславливает достаточно предсказуемое действие и возможность обеспечить достаточное влияние на свертывающую систему крови при подкожных инъекциях не чаще одного раза в сутки.

При применении фондапаринукса не описано случаев иммунной тромбоцитопении. Имеются сообщения о возможности использования фондапаринукса у больных с эпизодами иммунной тромбоцитопении, вызванной гепаринотерапией и даже при лечении этого опасного осложнения.

Фондапаринукс выводится почками и его период полувыведения заметно увеличивается по мере снижения клиренса креатинина, что способствует кумуляции.

Эффективность фондапаринукса была показана при лечении больных ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, где препарат показал большую геморрагическую безопасность по сравнению с эноксапарином. У больных ИМ со стойкими подъемами сегмента ST использование фондапаринукса способствовало снижению частоты неблагоприятных исходов, особенно при проведении тромболитической терапии стрептокиназой, а также отсутствию реперфузионного лечения.

Изучение препарата продолжается.

#### АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянты непрямого действия (АНД) не влияют на кровь вне организма, эффективны при приеме внутрь, их действие реализуется через белки протромбинового комплекса, у них имеется общий антагонист — витамин К. Общим является и время появления противотромботического эффекта — в среднем через 3—5 дней.

Характеризуя механизм действия оральных антикоагулянтов, необходимо отметить, что в отличие от других лекарств, тормозящих формирование фибрина (гепарина, дефибринаторов), АНД препятствуют образованию в гепатоците полноценных в коагуляционном плане II, VII, IX и X факторов свертывания крови, вызывая состояние гипокоагуляции.

По химической структуре антикоагулянты непрямого действия можно подразделить на 3 подгруппы: производные монокумарина (варфарин, аценокумарол), дикумарина (этил бискумацетат), индандиона (фениндион).

С клинической же точки зрения эти препараты отличаются друг от друга по способности адсорбироваться в желудочно-кишечном тракте, продолжительности периода полувыведения, частоте вызываемых побочных проявлений.

Варфарин является препаратом выбора, обеспечивая наиболее стабильное антикоагуляционное действие, кроме того, варфарин имеет лучшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения. Аценокумарол уступает варфарину по эффективности и безопасности. Производные индандиона обладают подобным кумаринам антикоагулянтным действием, но часто вызывают побочные эффекты (токсическое влияние на печень и многообразные кожные проявления). Производные индандиона могут назначаться больным, имевшим аллергические реакции на производные кумарина или хорошо переносящие длительный прием препарата.

#### ВАРФАРИН

Ингибирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX X) в печени, снижает их концентрацию в плазме и замедляет процесс свертывания крови.

Фармакокинетика. Всасывается из ЖКТ практически полностью. Связывание с белками плазмы — 97—99%, терапевтическая концентрация в плазме — 1—5 мкг/мл. Метаболизируется в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений, которые реабсорбируются из желчи. Выводится почками, T<sub>1/2</sub> 40 ч.

Фармакодинамика. Действие проявляется на 3—5-й день от начала применения и прекращается через 3—5 дней после отмены.

#### Показания.

Профилактика тромбозов и тромбоэмболии. Кратковременно — при остром тромбозе вен и тромбоэмболии легких (в комбинации с гепарином), постоперационном тромбозе, остром инфаркте миокарда, хирургическом и тромболитическом лечении тромбозов, проведении кардиоверсии в случае трепетания предсердий. Длительно — при рецидивирующем тромбозе вен и тромбоэмболии легочной артерии, протезировании клапанов сердца и сосудов (возможно в комбинации с ацетилсалициловой кислотой), ИБС, транзиторных приступах ишемии, вторичной профилактике сердечного приступа, хроническом мерцании предсердий, тромбозе периферических артерий.

#### Противопоказания.

Острое кровотечение, выраженные нарушения функции печени и почек, тяжелая артериальная гипертензия, беременность.

#### Побочные действия.

Кровоизлияния (не более 1%), редко — васкулит, диарея, повышение активности печеночных ферментов, экзема, некроз кожи, выпадение волос.

#### Способ применения и дозы.

Внутрь, (одно и то же время суток). Начальная доза 2,5—5 мг. В дальнейшем доза подбирается

в соответствии с международным нормализованным отношением (МНО), которое должно достигать 2,2—4,4 в зависимости от заболевания и индивидуальных особенностей больного. При длительном назначении контроль свертываемости крови следует проводить каждые 4—8 нед. по показателю МНО.

Следует соблюдать особую осторожность у больных с эндогенными нарушениями свертываемости крови, тромбоцитопенией, выраженной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, нарушением функций печени и почек, кровоизлияниями в мозг, алкоголизмом. Потребление алкоголя увеличивает опасность гипопротромбинемических кровотечений.

### ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

#### *Нефракционированный гепарин (НФГ).*

Изначально применение НФГ показано всем больным с ОКС без стойкого подъема сегмента ST (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, не сопровождающегося подъемами сегмента ST), не имеющим противопоказаний. Через 6—12 часов терапия продолжается только у больных из группы с высоким риском, а у больных с низким риском достаточно дальнейшее применение антитромбоцитарных средств. Схема применения НФГ: внутривенно — болюс 60—80 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД), затем инфузия 12—18 ЕД/кг/ч (но не более 1250 ЕД/ч) в течение 48 часов. Скорость введения гепарина определяется по величине АЧТВ, которое должно быть увеличено в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. АЧТВ рекомендуется определять через каждые 6 часов. Если при двух последовательных определениях АЧТВ сохраняется в терапевтических пределах, анализ проводится один раз в сутки.

При ОКС со стойким подъемом сегмента ST (ИМ с подъемом сегмента ST), гепарин показан больным с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (обширный ИМ, передняя локализация ИМ, мерцательная аритмия, тромбоэмболии в анамнезе, документированный тромб в левом желудочке) по схеме: внутривенно — болюс 60 ЕД/кг (но не более 4000 ЕД), затем инфузия 12 ЕД/кг/ч (но не более 1000 ЕД/ч) в течение 48 часов, с подбором дозы, поддерживающей значение АЧТВ в 1,5—2,5 раза выше по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. При наличии у больного факторов риска развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА НФГ

применяется п/к 7500 Ед 2 раза/сут без контроля АЧТВ (в случаях когда более высокие дозы НФГ не назначены по другим показаниям).

В отношении применения гепарина при проведении тромболитической терапии при ИМ однозначного мнения на сегодняшний день нет, прежде всего, из-за увеличения риска геморрагических инсультов (особенно у больных артериальной гипертензией и при использовании в качестве тромболитика тканевого активатора плазминогена). В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ИМ указано, что гепарин не способствует более быстрому лизису тромба, но при его назначении улучшается проходимость пораженной инфарктсвязанной артерии (ИСА). Тем не менее, гепарин не предотвращает реокклюзию ИСА после успешного тромболизиса.

#### *Низкомолекулярные гепарины (НМГ).*

Низкомолекулярные гепарины не имеют преимуществ перед НФГ по способности снижать риск развития ИМ и смерти у больных с НС и ИМ без зубца Q. В то же время НМГ отличаются простотой применения: вводятся подкожно в фиксированной дозе, не требуя применения инфузионного насоса и лабораторного контроля. Только для эноксапарина было показано преимущество перед НФГ по уменьшению риска развития суммы «коронарных событий» (смерть, ИМ, рецидив стенокардии) и частоту экстренных операций реваскуляризации миокарда. Однако длительное применение НМГ увеличивает риск кровотечений.

Несмотря на более высокую стоимость НМГ, их применение особенно оправдано в медицинских учреждениях, не имеющих возможность обеспечить эффективный контроль при использовании НФГ (регулярное исследование АЧТВ).

В отношении антикоагулянтов непрямого действия имеются сведения о том, что прогноз больных, перенесших ОКС, может быть существенно улучшен за счет включения в состав комплексной терапии непрямого антикоагулянта варфарина. Однако широкое применение варфарина во вторичной профилактике ИБС ограничивается необходимостью регулярного контроля антикоагуляционного эффекта по величине МНО.

### ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

При фибрилляции предсердий (ФП) антикоагулянты назначаются с целью профилактики системных тромбоэмболий, особенно «нормализационных» эмболий, возникающих после нормализации ритма сердца.

Профилактически применяются антикоагулянты непрямого действия у больных старше 65 лет

с пароксизмами ФП, длительностью более 48 часов, или постоянной формой ФП. Больным моложе 65 лет – при наличии в анамнезе ишемического инсульта, ИМ, сахарного диабета, дилатации левого предсердия, застойной СН и других факторов риска системных тромбоэмболий. Рекомендуется назначать варфарин внутрь 5–10 мг/сут 2–4 дня до достижения МНО 2,0–3,0 при отсутствии и 3,0–4,0 при наличии ревматического поражения сердца. Далее назначается поддерживающая доза (2–10 мг/сут) под контролем МНО не реже одного раза в месяц.

Для профилактики «нормализационных» эмболий антикоагулянты назначаются не менее чем на 3 недели до и на 4 недели после кардиоверсии, по схеме, описанной выше.

#### ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ТРОМБОЗЕ ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Показания к профилактическому применению антикоагулянтов у терапевтических больных изучены недостаточно. Рекомендуется профилактическое назначение гепарина у больных с ишемическим инсультом и при наличии таких факторов риска как: ИМ, тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность, злокачественные опухоли и т. д. Назначается НФГ п/к по 5000 ЕД 2–3 раза в сут. в течение 1–2 недель или НМГ на тот же срок.

В терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) применение антикоагулянтов является обязательным. Лечение начинают с назначения НФГ по схеме: внутривенно – болюс 80 ЕД/кг, затем инфузия 18 ЕД/кг/ч (но не менее 1250 ЕД/ч) в течение 48 часов, с подбором дозы, поддерживающей значение АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. Если проведение постоянной инфузионной терапии гепарином обеспечить невозможно, допустимо применение гепарина в виде п/к инъекций по схеме: внутривенно – болюс 3000–5000 ЕД, затем п/к 250 ЕД/кг, далее по 250 ЕД/кг 2 р в сут. с подбором дозы по значению АЧТВ. Продолжительность гепаринотерапии должна быть не менее 7 суток. При ТГВ и ТЭЛА (кроме тяжелой формы) допустимо применение вместо НФГ НМГ в виде п/к инъекций.

Антикоагулянты непрямого действия назначают одновременно с гепарином за 3–4 дня до его отмены, начиная с минимальных терапевтических доз. Так, варфарин назначают в начальной дозе 2,5–5 мг/сут. Гепарин отменяют при достижении уровня МНО = 2,0–3,0, сохраняющегося в течение двух последовательных дней.

Продолжительность терапии АНД после эпизода ТГВ и ТЭЛА зависит от сохранения факторов риска и причин возникновения тромбозов и должна составлять от 3 месяцев до пожизненного приема препарата.

#### Литература

1. Баркаган З. С., Мамот А. П., Тараненко И. А. и др. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). — М., 2004.
2. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисов и др.; под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М.: Литтерра, 2006. — 971 с.
3. ACC/AHA Guidelines 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). JACC 2000; 36: 970–1062.
4. A. Camm. Atrial fibrillation: is there a role for low-molecular-weight heparin? Clin Cardiol 2001; 24 (suppl. 3): 115–119.
5. G. Albers, J. Dalen, A. Laupacis et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Chest 2001; 119: 194S–206S.
6. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J. AHA/ACC Foundation Guide to Warfarin Therapy Circulation 2003; 107: 1692.
7. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. JAMA 2006; 295: 1519–30.
8. 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. Eur Heart J 2003; 24: 28–66.
9. J. Hirsh, S. Anand, J. Halperin, V. Fuster. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2001; 103: 2994–3018.
10. M. Hurlen, M. Abdelnoor, P. Smith, et al. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 347: 969–74.

