

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Д. Н. Емельянов, В. С. Сергеев

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

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. Они также усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

Антикоагулянты делят на две 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.

К антикоагулянтам прямого действия относят гепарин, который может быть нефракционированным (НФГ) и фракционированным (низкомолекулярным) – (НМГ), а также селективные ингибиторы тромбина прямого действия. 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 серинпротеазами системы коагуляции; в результате блокируется тромбин, ферментативная активность активированных факторов IX – XII, плазмина и калликреина.

Наиболее высокая биодоступность отмечается при внутривенном введении. После внутривенного введения действие начинается немедленно, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1 ч. При подкожном 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 другими 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, алопеция; ранние и поздние (аутоиммунные) тромбоцитопении; геморрагические осложнения – крово-

течения 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 кальций (фраксипарин), эноксапарин натрий (клексан, ловенокс), дальтепарин натрий (фрагмин), ревиварин натрий (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 фармакокинетiku 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 1 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 (этилбискумацетат), 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, $T_{1/2}$ – 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 недель 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.

Новые пероральные антикоагулянты

Новые пероральные антикоагулянты делятся на два класса: пероральные прямые ингибиторы тромбина (такие как дабигатран) и пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (такие как ривароксабан, апиксабан и др.). В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют активность одного этапа коагуляции.

Дабигатрана этексилат (*Прадакса*[®])

Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и, путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Так как тромбин превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), экариновое время свертывания (ЭВС) и тромбиновое время (ТВ).

После перорального приема дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и АUC. C_{\max} дабигатрана этексилата достигается в течение 0,5–2 ч. После достижения C_{\max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный $T_{1/2}$ в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста).

Дабигатран выводится в неизменном виде, преимущественно почками (85 %), и только 6 % – через ЖКТ.

Показания

– Профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций;

– профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Противопоказания

– Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);

– активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;

– поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев до начала терапии;

– одновременное назначение кетоконазола для системного применения;

– нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;

– возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют);

– известная гиперчувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ;

– почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);

– активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;

– поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев до начала терапии;

– одновременное назначение кетоконазола для системного применения;

– нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;

– возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют);

– известная гиперчувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ.

Способ применения и дозы

Для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза в сутки). Терапия должна продолжаться пожизненно.

Для профилактики ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного сустава применение препарата следует начинать через 1–4 ч после завершения операции с приема 1 капсулы (110 мг) с последующим увеличением дозы до 2 капсул (220 мг)/сутки однократно в течение последующих 28–35 дней.

Клинико-фармакологические подходы к выбору и применению лекарственных средств при отдельных заболеваниях

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 1 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 тромболитизиса.

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 тоже 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.

Не смотря 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 1 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 новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий

В исследованиях новых пероральных антикоагулянтов была продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий, преимущество в безопасности в виде снижения риска геморрагического инсульта, а также тенденции к снижению смертности. На этом основании новые пероральные антикоагулянты рассматриваются в целом как предпочтительные по отношению к антагонистам витамина К у большинства больных с неклапанной ФП, согласно проведенным на данный момент клиническим исследованиям. В связи с все еще ограниченным опытом применения этих препаратов настоятельно рекомендуется строго придерживаться одобренных показаний и проводить тщательный постмаркетинговый мониторинг.

Данных для того, чтобы рекомендовать один новый пероральный антикоагулянт как предпочтительный по отношению к другому недостаточно, но некоторые характеристики

пациентов, приверженность к лечению, переносимость и стоимость терапии могут быть важными соображениями при выборе препарата.

Новые пероральные антикоагулянты не требуют подбора дозы по результатам специфических коагуляционных тестов (в отличие от МНО при назначении антагонистов витамина К). Неспецифические коагуляционные тесты можно использовать для проверки наличия антикоагулянтного действия (а не его выраженности как таковой). Эти тесты не следует использовать для коррекции дозы новых пероральных антикоагулянтов. Для дабигатрана целесообразно использовать тесты, непосредственно отражающие ингибирование тромбина (экариновое время свертывания и тромбиновое время свертывания), также можно измерять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Применение антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен и тромбоземболии 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/сут. в течение 1–2 недель или НМГ на тот же срок.

В терапии тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии 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 не возможно, 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/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 тромбоземболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). – М., 2004.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrillyacii_predserdiy_2012/
3. Чазов Е. И., Беленков Ю. Н., Борисова Е. О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2006. – 971 с.
4. 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. – P. 970–1062.
5. Albers G., Dalen J., Laupacis A., et. al. // Chest. – 2001. – № 119. – P. 194–206.
6. Camm A. // Clin Cardiol. – 2001. – № 24 (suppl. 3). – P. 115–119.
7. Hirsh J., Anand S., Halperin J., et. al. // American Heart Association. Circulation. – 2001. – № 103. – P. 2994–3018.
8. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., et. al. АНН/ACC Foundation Guide to Warfarin Therapy Circulation. – 2003. – № 107. – P. 1692.

9. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 347. – P. 969–974.

10. 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. – P. 1519–1530.

11. 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. – P. 28–66.

МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е. И. Кочетова, П. А. Бакумов, Е. Н. Ковальская, Е. А. Зернюкова

**Кафедра профессиональных болезней
с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ ВолгГМУ**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее значимых и актуальных проблем современной медицины. Несмотря на значительные достижения в лечении кардиоваскулярной патологии распространенность ХСН в Европе и США составляет от 1,9 до 2,5 % (Lloyd-Jones D., et al., 2010), а в России к настоящему времени ХСН диагностируется у 7 % населения [6].

На сегодняшний день кардиоцитопротекторы являются новым направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с относительной «молодостью» этой группы препаратов они, в отличие от классических антиангинальных средств, пока не располагают столь внушительной доказательной базой. Однако ясно, что имеющиеся в настоящее время результаты их клинической эффективности и фактическое отсутствие ощутимых нежелательных явлений свидетельствуют о перспективности применения кардиоцитопротекторов в составе комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии.

Сегодня терапия метаболическими препаратами с полным правом заняла свое место в схемах лечения ССЗ и вошла в международные рекомендации по лечению ишемической болезни сердца (ИБС). Однако необходимо заметить, что в данном случае речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух эффектов, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов [2, 7].

Миокардиальные цитопротекторы – препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимиза-

цией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» (термин предложен М. van Bilsen и соавт. в 2004 году [15] для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците).

Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует, поэтому с нашей точки зрения привлекает внимание классификация, предложенная В. П. Михиным (2011), построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата [5]:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

- а) торможение окисления жирных кислот:
 - подавление бета-окисления жирных кислот (триметазидин);
 - подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний);
- б) прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина);
- в) стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии [фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота].