

ологами в настоящее время может быть оценен клинически. У здоровых лиц имеется физиологическая внутрижелудочковая асинхрония. Амплитудные характеристики и временные интервалы движения четырех стенок ЛЖ, определенные с использованием ТД, существенно различаются. Анатомические особенности строения желудочков обуславливают их отличительные друг от друга механические и насосные свойства. В норме продольные движения ПЖ более выражены (более высокие скорости по данным ТДИ) чем у левого, но зато более ограничены циркуляторные сокращения. Вероятно, это связано с особым геометрическим строением ПЖ и расположением его волокон [17, 27, 36, 37, 40].

Межжелудочковое взаимодействие и взаимовлияние, а также межжелудочковый асинхронизм один из ключевых моментов формирования насосной и сократительной дисфункции миокарда практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях. Понимание механизмов формирования и изменения межкамерных взаимодействий является важной задачей оценки процессов развития СН.

Межжелудочковое взаимное влияние часто определяется в большинстве клинических ситуаций. Нормальный физиологический асинхронизм между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ (около 60 мс) при гипертрофии нарастает. Средняя и субаортальная части МЖП значительно опережают заднюю стенку (МЖП начинает свое движение ранее, и быстрее достигает пика), такой асинхронизм увеличивается по мере длительности систолического движения [33, 34, 35].

Большинство современных исследователей считает, что региональные нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ (в нашем случае асинхронии) могут оказаться наиболее ранним признаком манифестации СН, нарушение продольной функции по мнению этих авторов регистрируется раньше, чем нарушение циркулярного сокращения.

Наиболее яркой иллюстрацией кардиального асинхронизма являются клинические ситуации, связанные с аномалией внутрисердечного проведения и с использованием искусственных водителей ритма. В последнее время применение высокотехнологичных методов позволило выявить существенные особенности механической асинхронности сердца при различных видах стимуляции. Исследования выполнены в эксперименте с использованием магнитно-резонансной томографии.

Проведенное исследование иллюстрирует наличие минимального физиологического асинхронизма в ЛЖ при стимуляции из правого предсердия (ПП), соответствующей физиологическому ходу электрического возбуждения в сердце. Асинхронизм в данной ситуации наблюдается только в области межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Ритм, навязанный из разных отделов сердца, сопровождается нарастающим механическим внутрижелудочковым асинхронизмом, более выраженным при апикальной правожелудочковой стимуляции, которая наименее физиологична по количеству асинхронных сегментов [9].

Именно нарастающая временная асинхрония между желудочками чаще всего приводит к дисфункции ЛЖ (фракция выброса снижается, падает ударный объем),

при дисфункции ПЖ этот каскад менее выражен. Электрическая и электромеханическая внутри и межжелудочковая асинхронность - атрибут СН, оба этих компонента свойственны таким больным и локальные нарушения внутрижелудочковой синхронности являются ранними маркерами СН [6, 14, 17, 18, 46].

На нормализации синхронности сокращения желудочков основана кардиосинхронизационная терапия (или ресинхронизационная), в большинстве своем - это бивентрикулярная стимуляция [22]. Сердечная ресинхронизационная терапия - стимуляционная технология, позволяющая изменить степень электромеханической асинхронии предсердий и желудочков. Изменение характера электрической активации не имеет позитивного инотропного эффекта как такового, лишь улучшается координация механического сокращения ЛЖ. Недавние результаты долговременных рандомизированных исследований показали положительный эффект ресинхронизации у большинства пациентов хронической СН [4, 32, 44]. По данным W.Grimm и соавт., 2003, из 566 больных с дилатационной кардиомиопатией (КМП) с фракцией выброса ЛЖ менее 30% от 7 до 14% могут быть достаточно успешно подвергнуты кардиосинхронизационной терапии [21, 38].

У больных с СН, на фоне увеличения камер нарастают нарушения внутрикамерной и межкамерной проводимости (блокады правой и левой ножек), что ведет к нарушению систолической и диастолической функции ЛЖ, что является независимыми предикторами смертности. Обычная двухкамерная стимуляция ПП-ПЖ с короткой АВ задержкой первоначально представлялась эффективной мерой лечения СН и уменьшения митральной регургитации. Положительные результаты не были подтверждены в долговременных контролируемых исследованиях (MIRACLE) [45]. Единого мнения по способам оценки эффективности кардиосинхронизационной терапии нет, используются различные инструментальные методы. В настоящее время продолжается оценка известных показателей и разработка новых. Эффективность ресинхронизационной терапии может быть оценена как по динамике минутного объема кровообращения, так и с использованием некоторых ультразвуковых показателей (Tei-, Z-индексы) [22, 33].

Наиболее эффективна ресинхронизационная терапия у больных с выраженной внутрижелудочковой асинхронией, которую часто определяют по продолжительности комплекса QRS. Данный факт был установлен при рандомизированном исследовании 450 больных с хронической СН. Критерием прогнозирования успеха кардиосинхронизации была исходная пролонгация комплекса QRS более 130 мс [3, 38, 44]. Вместе с тем, некоторые авторы считают, что продолжительность комплекса QRS не всегда может служить достоверным признаком внутрижелудочкового асинхронизма. На примере исследования внутри и межжелудочкового асинхронизма у больных хронической СН показано, что наиболее информативным критерием является оценка внутрижелудочковой механической задержки сокращения с использованием ТДИ. При сравнении двух групп больных с правопредсердной стимуляцией продемонстрирована значимость оценки асинхронии. Одна группа больных была с нор-

мальной фракцией выброса ЛЖ (73%), а другая с КМП и фракцией выброса менее 37%. Внутрижелудочковый асинхронизм был более выражен у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ. Корреляции между степенью внутрижелудочкового асинхронизма и продолжительностью QRS у больных КМП не было, степень асинхронизма достоверно коррелировала с фракцией выброса, физической толерантностью и с эффективностью кардиосинхронизационной терапии. Наиболее информативным критерием эффективности кардиосинхронизационной терапии было увеличение исходного внутрижелудочкового или межжелудочкового механического асинхронизма более чем на 50 мс [7, 47, 48].

Достаточно часто в исследованиях связанных с изучением кардиосинхронизационной терапии, внутрижелудочковую асинхронию определяют как разницу (задержку) между сокращениями свободной стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, определяя механическую задержку как радиальную внутрижелудочковую асинхронность. На основании оценки степени исходной асинхронии у больных СН определяют эффективность кардиосинхронизационной терапии. Чем более продолжителен этот интервал, тем более выражена рассинхронизация и более снижена насосная функция ЛЖ, что в целом является предиктором эффекта кардиосинхронизационной терапии [11, 32]. Значение оценки асинхронности ЛЖ определяется и тем, что при стимуляции сердца из различных отделов определяется разница в механическом ответе ЛЖ, обусловленная дискордантностью внутрикамерного сокращения [9, 34].

Таким образом, внутрикамерная и межкамерная асинхрония и гетерогенность обнаруживаются как при нормальном функционировании сердца, так и при большинстве патологических состояний, обусловленных изменением пред- и постнагрузки желудочков, нарушением электрических и механических свойств камер. Меха-

ническая и электрическая асинхронность и гетерогенность сердца являются наиболее ранними, доклиническими маркерами нарушения систолодиастолических характеристик миокарда. В тоже время, показатели сердечного асинхронизма, обладая достаточно большим диапазоном характеристик функциональных свойств сердца, могут быть чрезвычайно информативными в оценке эффективности лечебных мероприятий, в частности, и ресинхронизационной терапии, а также любых медикаментозных, хирургических стимуляционных технологий, приводящих к изменению степени внутрикамерной и межкамерной рассинхронизации. Следует отметить, что в настоящее время не разработаны унифицированные критерии оценки интравентрикулярной и межвентрикулярной асинхронии.

В целом приведенные выше данные, по нашему мнению, демонстрируют высокую значимость изучения электромеханического асинхронизма у больных с различной кардиальной патологией и степенью выраженности сердечной недостаточности. Изучение этого феномена может иметь существенное значение в понимании механизмов формирования насосной и сократительной дисфункции миокарда и в оценке эффективности новых стимуляционных технологий.

Наиболее эффективным неинвазивным инструментальным методом оценки выраженности механического асинхронизма сердца является спектральная тканевая доплерография. Дальнейшие усилия исследователей должны быть направлены на разработку критериев оценки асинхронности, что в ряде случаев сможет служить альтернативой инвазивным методикам, и даст возможность выделить необходимый инструментально-методический и диагностический комплекс, соответствующий конкретным клиническим потребностям и задачам стимуляционных методов лечения сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoyagi T, Pouleur H, Van Eyck C. et al. Wall motion asynchrony is a major determinant of impaired left ventricular filling in patients with healed myocardial infarction // *Am J Cardiol* 1993 Aug 1; 72(3): 268-72
2. Arts T, Bovendeerd P, Delhaas T, Prinzen F. Modeling the relation between cardiac pump function and myofiber mechanics // *J Biomech*. 2003 May; 36(5): 731-6
3. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay // *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3; 39(7): 1163-9.
4. Barold SS What is cardiac resynchronization therapy? // *Am J Med*. 2001 Aug 15; 111(3): 224-32
5. Bartel T, Muller S, Schurmer D. et al. Quantitative tissue Doppler echocardiography in comparison with M-mode measurements in healthy probands // *Z Kardiol*. 1997 Feb; 86(2): 131-7)
6. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation // *Heart* 2003; 89: 1401-1405.
7. Bordachar S, Garrigue G, Lafitte S et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation // *Heart* 2003; 89: 1401-1405 %.
8. Bovendeerd PH, Arts T, Huyghe JM et al. Dependence of local left ventricular wall mechanics on myocardial fiber orientation: a model study // *J Biomech*. 1992 Oct; 25(10): 1129-40 41. P
9. Bradley T, Wyman, William C. et al. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 1999 Vol. 276, Issue 3, H881-H891, March 1999
10. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure // *Am Heart J*. 2002 Jan; 143(1): 34-44
11. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy // *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7; 40(3): 536-45
12. Bruch C, Bartel T, Schmermund A, et al. Asynchrony of

- ventricular contraction and relaxation—pathophysiologically recognized phenomenon, now can be clinically assessed // *Herz* 1998 Dec; 23(8): 506-15
13. Bruch C, Schmermund A, Bartel T. et al. Tissue Doppler imaging (TDI) for on-line detection of regional early diastolic ventricular asynchrony in patients with coronary artery disease // *Int J Card Imaging* 1999 Oct; 15(5): 379-90
 14. Cardim N, Castela S, Cordeiro R. et al. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy // *Rev Port Cardiol* 2002 Sep; 21(9): 953-85
 15. Cardim N; Oliveira A, Longo S. et al. Regional myocardial function in healthy adults. Assessment through tissue Doppler echocardiography // *Arq. Bras. Cardiol.* vol.80 no.5 Sro Paulo May 2003
 16. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients // *Circulation*. 2001; 104: 3026
 17. D'Andrea A, Ducceschi V, Caso P et al. Usefulness of Doppler tissue imaging for the assessment of right and left ventricular myocardial function in patients with dual-chamber pacing // *Int J Cardiol*. 2001 Nov; 81(1): 75-83
 18. Kass DA, Chen CH, Curry C et al. Improved Left Ventricular Mechanics From Acute VDD Pacing in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Ventricular Conduction Delay // *Circulation*. 1999; 99: 1567-1573
 19. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Relation between regional electrical activation time and subepicardial fiber strain in the canine left ventricle // *Pflugers Arch*. 1993 Apr; 423(1-2): 78-87
 20. Feneley MP, Gavaghan TP, Baron DW et al. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart // *Circulation*. 1985 Mar; 71(3): 473-80
 21. Grimm W, Sharkova J, Funck R, Maisch B. How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy? // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan; 26(1 Pt 2): 155-7.
 22. Izumi C, Kibira S, Watanabe H et al. Validity of the right ventricular Doppler index for assessment of severity of congestive heart failure in patients with dilated cardiomyopathy // *Heart Vessels*. 1999; 14(5): 232-9
 23. Kanzaki H, Jacques D, Sade LE et al. Regional correlation by color-coded tissue Doppler to quantify improvements in mechanical left ventricular synchrony after biventricular pacing therapy // *Am J Cardiol*. 2003 Sep 15; 92(6): 752-5
 24. Kass DA, Chen CH, Curry C et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay // *Circulation*. 1999 Mar 30; 99(12): 1567-73
 25. Kerckhoffs RC, Bovendeerd PH, Kotte JC et al. Homogeneity of cardiac contraction despite physiological asynchrony of depolarization: a model study // *Ann Biomed Eng*. 2003 May; 31(5): 536-
 26. Kertesz NJ, Friedman RA, Colan SD et al Left Ventricular Mechanics and Geometry in Patients With Congenital Complete Atrioventricular Block // *Circulation*. 1997; 96: 3430-3435
 27. Oki T, Tabata T, Mishiro Y et al, Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects // *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 May; 12(5): 308-13
 28. Pai RG, Gill KS, Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy // *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Feb; 11(2): 112-8
 29. Pellerin D, Cohen L, Larrazet F. Et al. New insights into septal anterior wall motion velocities at end-systole in normal and hypertrophied left ventricles // *Eur J Echocardiogr*. 2003 Jun; 4(2): 108-18
 30. Pellerin D, Berdeaux A, Cohen L et al, Pre-ejectional left ventricular wall motions studied on conscious dogs using Doppler myocardial imaging: relationships with indices of left ventricular function // *Ultrasound Med Biol*. 1998 Nov; 24(9): 1271-83)
 31. Pellerin D, Cohen L, Larrazet F et al, Preejectional left ventricular wall motion in normal subjects using Doppler tissue imaging and correlation with ejection fraction // *Am J Cardiol*. 1997 Sep 1; 80(5): 601-7)
 32. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony // *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6; 40(9): 1615-22
 33. Popovic ZB, Grimm RA, Perlic G. et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Dec; 13 (12): 1203-8
 34. Prinzen FW, Augustijn CH, Allesie MA et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation // *Eur Heart J*. 1992 Apr; 13(4): 5-35
 35. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Apr; 25(4 Pt 1): 484-98
 36. Selton-Suty C, Mock L, Piquemal R et al., Doppler tissue imaging of the myocardium and right ventricle // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2002 Oct; 95(10): 933-7
 37. Severino S, Caso P, Cicala S. et al., Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging // *Eur J Echocardiogr*. 2000 Dec; 1(4): 281-8)
 38. Sogaard P, Kim WY, Jensen HK et al. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue doppler and three-dimensional echocardiographic study // *Cardiology*. 2001; 95(4): 173-82.
 39. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A et. al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances // *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec; 38(7): 1957-65
 40. Takeuchi M, Fujitani K, Fukuzaki H. The relation between left ventricular asynchrony, relaxation, outward wall motion and filling characteristics during control period and pacing-induced myocardial ischaemia in coronary artery disease // *Int J Cardiol*. 1985 Sep; 9(1): 45-58

41. Toussaint JF, Lavergne T, Kerrou K et al. Ventricular coupling of electrical and mechanical dyssynchronization in heart failure patients // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Feb; 25(2): 178-82)
42. Verbeek XA, Vernooy K, Peschar M et al. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Oct; 283(4): H1370-8
43. Veyrat C, Pellerin D, Cohen L, Larrazet F et al, Doppler tissue imaging of pre-ejection left ventricular wall dynamics in normal subjects // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998 Jan; 91(1): 29-38
44. Abraham WT, Westby G. et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure // *N Engl J Med* 2002, Vol 346, N 24 pp 1845-1853
45. Wong KL, Kocovic DZ, Loh E. Cardiac resynchronization: a novel therapy for heart failure // *Congest Heart Fail*. 2001 May-Jun; 7(3): 139-144
46. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction // *Circulation* 2002; 105: 1195–201.
47. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration // *Heart* 2003 Jan; 89(1): 54-60
48. Yu CM, Lin H, Fung WH, Zhang Q et al. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure // *Am Heart J*. 2003 May; 145(5): E18.

ГЕПАРИН: РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИКЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ ДОЗЫ ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

МУЗ «Городская больница №1», Барнаул, Медицинская Академия, Гродно*

Рассматриваются вопросы фармакокинетики нефракционированного гепарина при его подкожном и внутривенном введении, схемы дозирования и отмены препаратов, критерии контроля гипокоагуляции, особенности применения при ишемической болезни сердца и наджелудочковых тахикардиях

Ключевые слова: низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, гипокоагуляция, ишемическая болезнь сердца, острые коронарные синдромы, острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, тромбообразование

The pharmacokinetics of non-fractionated heparin in the case of subcutaneous and intravenous administration, algorithms of dosage and abolition of the medications, criteria of the hypocoagulation control, peculiarities of use in coronary artery disease and supraventricular tachyarrhythmias are considered

Key words: low-molecular heparin, non-fractionated heparin, hypocoagulation, coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, atrial fibrillation, thrombosis

Несмотря на достоинства низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и в профилактике тромбозов, их широкое использование в нашей стране ограничено ввиду высокой стоимости этих препаратов. Поэтому остается актуальным применение нефракционированного гепарина (НФГ) как с целью лечения ОКС, так и с целью профилактики тромбоэмболических (ТЭ) осложнений у разных категорий пациентов. При этом представляет интерес изучение возможности его подкожного (п/к) использования, так как длительное внутривенное (в/в) введение зачастую невыполнимо из-за различных организационных трудностей (отсутствие дозаторов, возможности регулярного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции и пр.).

Именно этой проблеме и посвящен настоящий обзор. Авторы обзора преследовали цель оптимизировать использование п/к гепарина с учетом существующих международных и отечественных руководств по антитромботической терапии. Следует отметить, что если зарубежные руководства основаны на данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), то отечественные работы таковыми не являются и, в основном, лишь цитируют те же международные рекомендации. Поэтому акцент сделан на данные зарубежной литературы.

ВИДЫ ИСПОЛЬЗУЕМОГО ГЕПАРИНА

Для медицинского применения гепарин выпускается в виде натриевой или кальциевой соли. По данным Американских руководств по антикоагулянтной терапии гепарин преимущественно используется в виде непрерывной в/в инфузии или п/к инъекций [26, 27]. В России для в/в и п/к введения используется натриевая соль гепарина (Heparin Sodium). За рубежом для п/к введения наряду с гепарином натрием выпускается кальциевая соль гепарина (Calciparine; синонимы: Heparalin, Pularin-Ca, Uniparin-Ca и др.). Показания к применению кальципарина такие же, как для натриевой соли. В 1 мл кальципарина содержится 25000 МЕ, в отличие от натриевой соли, где в 1 мл содержится 5000 МЕ. Из-за меньшего объема

вводимого гепарина кальциевая соль реже вызывает местные гематомы [53, 60].

Фармакокинетика обеих форм НФГ не имеет существенных отличий: при п/к введении гепарина натрия действие препарата наступает через 40-60 мин, максимальная концентрация наблюдается через 3-4 часа, общее действие продолжается 8-12 часов. При однократном в/в введении действие наступает сразу и продолжается до 3 часов. Наиболее постоянный гипокоагуляционный эффект наблюдается при в/в введении. Период полувыведения из плазмы составляет 30-60 минут [50, 53, 60]. В.И.Метелица указывает, что пик действия гепарина натрия после п/к инъекции наступает через 2-4 часа, длительность действия - 4-6 часов [54].

В свою очередь кальципарин при п/к введении определяется в крови через 30-60 мин, достигает равновесного уровня между 120-150 мин. Через 8-14 часов концентрация в крови не определяется. Период полувыведения препарата - от 60 до 90 мин [60]. При использовании гепарина п/к в дозе 35000 МЕ в сутки в двух разделенных дозах (по 17500 МЕ через 12 часов) антикоагуляционный эффект появляется через час, а пик плазменной концентрации - после 3-х часов от инъекции [26, 27].

Следует отметить, что НФГ разных производителей могут существенно отличаться друг от друга по своему составу и некоторым фармакотерапевтическим свойствам [61].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ НФГ ПРИ ЕГО ВНУТРИВЕННОМ И ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

Зависимость между дозой гепарина и его антикоагуляционным эффектом носит нелинейный характер. Как выраженность, так и продолжительность эффекта растет непропорционально с повышением дозы. Так, при в/в болюсе 25 МЕ/кг период полужизни гепарина составляет 30 мин., при болюсе 100 МЕ/кг - 60 мин., при 400 МЕ/кг - 150 мин. [26, 27].

Концентрация гепарина в плазме при п/к введении зависит от введенной дозы: она меньше, если он используется в низких (5000 МЕ каждые 12 часов) и средних дозах (12500 или 15000 МЕ каждые 12 часов), в то время как

высокие терапевтические дозы (> 35000 МЕ за 24 часа) обеспечивают его достаточную плазменную концентрацию [18].

Биодоступность гепарина при его п/к введении ниже, чем при внутривенном. Различие между биодоступностью в/в и п/к гепарина изучено в исследовании пациентов с венозными тромбозами. Сравнивалось его в/в непрерывное введение в дозе 30000 МЕ/сут и п/кожное введение по 15000 МЕ 2 раза в сутки. В обоих случаях первоначально вводился болюс 5 000 МЕ. Терапевтическая концентрация гепарина и уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) были достигнуты к 24 часу только у 37% получавших гепарин п/к в сравнении с 71% из группы в/в гепарина. Это означает, что когда гепарин используется п/к, его начальная доза должна быть достаточной для преодоления более низкой биодоступности, обусловленной этим путем введения. Если необходимо быстрое достижение гипокоагуляции, начальная доза гепарина должна быть введена в/в болюсом, так как антикоагулянтный эффект п/к гепарина начинается только через 1-2 часа от его введения [26, 27].

КОНТРОЛЬ ЗА ГИПОКОАГУЛЯЦИЕЙ, АЧТВ

При подкожном назначении гепарина его адекватной дозой считается 30000-35000 МЕ в сутки, разделенная на 2 инъекции (по 15000-17500 МЕ). Для мониторинга терапии АЧТВ следует определять через 6 часов после введения НФГ [26, 27, 50, 38]. Не существует универсальных нормальных величин для АЧТВ: оно зависит от вида реагента и типа коагулометра. Например, в США при использовании автоматизированных систем, нормальным считается АЧТВ равное 27-35 сек [26]. Терапевтической концентрацией гепарина считается 0,2-0,4 МЕ/мл, определенные по тесту титрации протамина. Так как данное исследование недоступно для рутинного анализа в каждой лаборатории, то 1,5-2,5-кратное увеличение АЧТВ приблизительно соответствует этому уровню. В связи с различной чувствительностью реагентов к гепарину, используемых для определения АЧТВ, желательно чтобы каждая лаборатория вместе с нормальным диапазоном информировала клиницистов о границах его «терапевтических» значений [36].

До недавнего времени считалось, что существует тесная взаимосвязь между влиянием гепарина на АЧТВ и его клинической эффективностью. Однако, результаты одного рандомизированного исследования и 2-х мета-анализов поставили под сомнение ценность АЧТВ в оценке эффективности гепаринотерапии у пациентов с глубокими венозными тромбозами. Также не была доказана прямая связь между АЧТВ и эффективностью лечения в исследовании GUSTO I у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), получающим тромболитическую терапию (ТЛТ) (стрептокиназу или тканевой активатор плазминогена) с гепарином [26, 27]. При анализе связи течения заболевания и уровня АЧТВ у 29656 больных, включенных в исследование, было установлено, что наименьшая смертность в ближайшие 30 суток, а также частота инсультов и кровотечений отмечается в случаях, когда АЧТВ через 12 часов после начала лечения составляет 50-70 с. Смертность, частота инсультов, умеренных

и серьезных кровотечений, а также - повторных ИМ была выше, когда АЧТВ в эти сроки превышало 70 с. (увеличение частоты кровотечений на 1% при увеличении АЧТВ на 10 с. в диапазоне от 60 до 100 с.). С.В.Granger с соавт. [23] отмечают, что у пациентов, перенесших рецидивы ИМ в первые сутки отмены гепарина, средний уровень АЧТВ к 12 и 24 часу его отмены был на уровне 85 и 68 с. соответственно (терапевтический диапазон, соответствующий 1,5-2,0-кратному увеличению АЧТВ). То есть, авторами также не подтверждена связь между уровнем АЧТВ и клиническим результатом. Кроме того, даже при существовании связи уровня АЧТВ и его клинической эффективности, ценность этого теста ограничена из-за различий используемых в разных лабораториях реагентов. Тем не менее, несмотря на существующие ограничения, АЧТВ остается наиболее часто используемым методом мониторингирования антикоагулянтного эффекта гепарина [26, 27].

ЛЕЧЕБНЫЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ГЕПАРИНА

Выделяют профилактические и лечебные дозы гепарина. Дозы 400-800 МЕ/кг/сут, повышающие АЧТВ в 1,5-2,5 раза от исходного уровня, называются терапевтическими и требуют мониторинга АЧТВ. Они применяются для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и ОКС [26, 27, 50, 58, 59, 61]. Верхняя граница терапевтического диапазона при лечении ОИМ после тромболизиса, вероятно, должна быть менее 2,5 (в пределах 2,0-2,2-кратного увеличения). В частности, взаимосвязь между уровнем АЧТВ, коронарными событиями и кровотечениями на фоне лечения гепарином анализировалась на базе исследования OASIS-2 у пациентов с ОКС без стойкого подъема ST. Для пациентов, у которых не удалось достичь 1,5-кратного повышения АЧТВ при в/в введении гепарина (чаще мужчины, молодые, курящие, диабетики, с более высоким числом тромбоцитов), риск рецидивов ишемии возрастал в первые 24-72 часа. Риск развития больших эпизодов кровотечений увеличивался на 7% при увеличении АЧТВ на каждые 10 сек даже в пределах терапевтического диапазона (1,5-2,5-кратное увеличение). Повышение АЧТВ более чем в 2,5 раза сопровождалось недостоверным увеличением частоты кровотечений [2].

Для профилактики тромбозов используются дозы гепарина 250-300 МЕ/кг/сут (20000-25000 МЕ/сут) или менее (10000-15000 МЕ в сутки), которые не требуют мониторинга, так как незначительно влияют на гемостаз и не сопряжены с риском кровотечений. АЧТВ в этих случаях обычно не превышает 1,5-кратного увеличения [50, 58, 59, 61]. Исключением являются послеоперационный период в ортопедии/травматологии или наличие у пациента многочисленных факторов риска тромбоза после хирургических вмешательств, когда необходимо введение гепарина для поддержания АЧТВ на верхней границе нормы, (но не более 1,2-кратного увеличения из-за повышения риска кровотечений). В этих случаях при назначении профилактических доз НФГ мониторинг АЧТВ является обязательным [33]. Согласно рекомендациям, разовая подкожная доза должна быть не менее 5000 МЕ,