

ГЕПАРИНОТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова

ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Людмила Викторовна Попова mila_foka@mail.ru

Для корреспонденции: 115304, Москва, ул. Ереванская, д. 7, кв. 79

Гепарины при остром коронарном синдроме (ОКС) назначаются для профилактики дальнейшего тромбообразования в коронарных артериях, устранения гиперкоагуляции, развивающейся после проведения тромболизиса, предотвращения венозного тромбообразования и системных тромбоэмболий. Для лечения ОКС применяют гепарины, которые обычно используются в комбинации с антиагрегантами и тромболитическими агентами. Эффект отмечается при использовании как нефракционированного гепарина (НФГ), так и низкомолекулярных гепаринов (НМГ), таких как далтепарин, надропарин, эноксапарин. В настоящее время последним отдается все большее предпочтение. НМГ оказывают независимое положительное влияние на прогноз больных с ОКС, снижая и смертность, и частоту повторных инфарктов миокарда приблизительно в одинаковой степени. При выборе гепарина в первую очередь необходимо ориентироваться на функцию почек. В отличие от НМГ, назначение НФГ требует тщательного лабораторного контроля.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, далтепарин, надропарин, эноксапарин, тромболизис

HEPARIN THERAPY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

I.N. Bokarev, L.V. Popova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Contact: Lyudmila Viktorovna Popova mila_foka@mail.ru

Heparins in acute coronary syndrome (ACS) are used to prevent further coronary thrombogenesis, to eliminate hypercoagulation developing after thrombolysis, and to avert venous thrombopoiesis and systemic thromboembolisms. Heparins that are usually used in combination with antiaggregatory and thrombolytic agents are prescribed for the treatment of ACS. Both non-fractionated heparin (NFH) and low-molecular-weight heparins (LMWH), such as dalteparin, nadroparin, and enoxaparin, have been ascertained to have an effect. More and more preference is currently given to LMWH. The latter exert an independent positive effect on prognosis in patients with ACS, by reducing both the rate of mortality and that of myocardial re-infarctions approximately equally. On choosing a heparin, it is necessary to be first oriented to the renal function of a patient. The use of NFH, unlike that of LMWH, requires meticulous laboratory studies.

Key words: acute coronary syndrome, low-molecular-weight heparin, non-fractionated heparin, dalteparin, nadroparin, enoxaparin, thrombolysis

Введение

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) объединяет такие варианты острой ишемии миокарда, как инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ), инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, а также нестабильную стенокардию. ОКС представляет собой определенный спектр клинических проявлений одного и того же процесса в коронарных артериях, в ходе которого происходит формирование их обструкции различной степени выраженности, вплоть до полной окклюзии [1]. Такую

обструкцию создает тромбоцитарно-фибриновый тромб, который образуется на месте разрыва или только надрыва атеросклеротической бляшки. Данное предположение получило подтверждение в ходе ангиографических и ангиоскопических исследований коронарных артерий. Поэтому в комплекс терапевтических мероприятий, проводимых с первых часов возникновения ОКС, следует включать лечение, направленное на устранение тромбоза (тромболитические препараты), а также на предотвращение дальнейшего тромбообразования (гепарин, противотромбоцитар-

ные препараты). В данной статье мы анализируем эффективность гепаринов в лечении больных с ОКС.

Общая характеристика гепаринов

Сейчас известно, что гепарины представляют собой смесь полисахаридных субстанций, которые состоят из различного количества чередующихся в разных вариантах остатков D-глюкозамина и уроновой кислоты. Коммерческие гепарины производятся из различного сырья, что определяет различие в их антикоагулянтных свойствах. Гепарины, полученные из легких крупного рогатого скота, имеют меньшее сродство к антитромбину по сравнению с гепаринами, созданными из слизистой оболочки кишечника свиней. В зависимости от молекулярной массы гепарины подразделяются на низкомолекулярные гепарины (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ).

Механизм антикоагулянтного действия НФГ заключается в снижении фибринообразования за счет угнетения функции активированного фактора гемоккоагуляции IIa (тромбина) и активированного фактора X (Ха). Гепарин в комплексе с антитромбином III ингибирует и другие прокоагулянты — факторы IX, XI, XII. НМГ также угнетают активность тромбина и действуют на фактор Ха. При этом они обладают рядом преимуществ перед НФГ: практически не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению, несколько реже вызывают геморрагические осложнения и не требуют лабораторного контроля. Все это упрощает их применение и обеспечивает доступность в амбулаторной практике. В настоящее время синтезировано несколько видов НМГ, семь из них недавно разрешены в США для клинического применения. В нашей стране широко используются 3 препарата — далтепарин (Фрагмин), надропарин (Фраксипарин), эноксапарин (Клексан).

Клиническая эффективность гепаринов при ОКС

Сообщения о положительном действии гепаринов при лечении больных с ОКС стали появляться с 90-х годов прошлого века. Серьезное теоретическое обоснование такого эффекта гепаринов получили после проведения исследования CURE (2002), в ходе которого было показано, что даже комбинация аспирина с клопидогрелом, несомненно улучшающая исход заболевания, не способна подавить избыточную активацию внутрисосудистого формирования фибрина [2]. У наблюдавшихся пациентов с ОКС было отмечено повышение уровня не только D-димера, но и протромбиновых фрагментов F1—F2.

В настоящее время эффективность гепаринов, как нефракционированного, так и низкомолекулярных (далтепарин, эноксапарин), при лечении больных инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией была подтверждена многими работами.

Первое исследование, которое было посвящено вопросу изучения действия НМГ, проведено

Е. Gurfinkel и соавт.; его результаты опубликованы в 1995 г. [3]. Больным, страдавшим нестабильной стенокардией, назначали либо надропарин, либо плацебо в виде подкожных инъекций 2 раза в день. Одновременно назначался аспирин. Результаты работы показали существенное улучшение прогноза у лиц, получавших НМГ. У них отмечалось снижение частоты повторных инфарктов миокарда и уменьшилась необходимость в экстренной коронарной реваскуляризации (по сравнению с контрольной группой).

Другим исследованием, в котором была оценена эффективность гепаринов в лечении больных с ОКС, стал протокол FRIC (1997) [4] — большое многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Оно включило 1482 пациента, страдавших нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q на ЭКГ. Больным на фоне приема аспирина вводился подкожно далтепарин (Фрагмин) или внутривенно НФГ, которые через 1—6 дней сменялись подкожными введениями далтепарина или плацебо. За больными велось наблюдение в течение 45 дней. Введение НМГ не влияло на частоту возникновения повторного инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или частоту смертей в сравниваемых группах.

Выводы, полученные в исследовании FRIC, послужили основанием для проведения нового исследования — FRISC II (1999, 2000) [5]. Оно также было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. В него были включены 2267 больных с ОКС, которые получали далтепарин подкожно, в дозе 120 ЕД/кг 2 раза в сутки в течение 3 мес или плацебо. Был сделан вывод, что длительное лечение больных с ОКС далтепарином приводит к снижению частоты смертей, повторных инфарктов миокарда, а также уменьшает потребность таких пациентов в реваскуляризации миокарда (29,1% против 33,4%, $p=0,031$). Также выявлено, что у лиц с подъемом уровня тропонина лечение НМГ дало 30% относительное снижение частоты смерти или повторных инфарктов по сравнению с больными, имевшими нормальные показатели данного маркера некроза сердечной мышцы. В то же время на фоне применения далтепарина чаще замечены осложнения в виде геморрагий. Так, в 3% случаев у лиц, принимавших далтепарин, имели место большие геморрагии, а у 23% пациентов — малые геморрагические осложнения. У лиц из группы плацебо эти явления отмечались в 1,5 и 8,4% соответственно.

В 1997 г. М. Cohen и соавт. опубликовали результаты исследования ESSENCE [6]. Наблюдение велось за 3171 пациентом, который при наличии возникновения приступа стенокардии покоя или не-Q-инфаркта миокарда получал лечение НФГ или эноксапарином (Клексан). НМГ первоначально назначали в дозе 1 мг/кг в течение 48 ч, далее — подкожно каждые 12 ч в течение 8 дней. НФГ вводился внутривенно

но капельно. Все пациенты одновременно получали аспирин. У 288 больных велось мониторирование сегмента *ST* в течение 48 ч после рандомизации и еще в течение 48 ч после окончания внутривенного введения изучаемых препаратов. Были получены убедительные доказательства преимуществ лечения НМГ. Изменения сегмента *ST* сохранялись в первые 48 ч у 22,6% в группе лиц, получавших НМГ, по сравнению с 27,2% в группе больных, леченных НФГ, а в последующие 48 ч — у 25,6 и 44,6% соответственно.

Наблюдение за больными в ходе исследования ESSENCE велось в течение 30 дней. Сумма достижения конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда или повторная стенокардия) была существенно ниже в группе пациентов, получавших эноксапарин (16,6% против 19,8% к 14-му дню, $p=0,019$; 19,8% против 23,3% к 30-му дню, $p=0,016$). В то же время показатели смертности были практически одинаковыми, случаи кровоточивости также не отличались по частоте в обеих группах. Период наблюдения за пациентами продолжался в течение последующего года, а результаты исследования были опубликованы под названием ESSENCE (1-Year Results) в 2000 г. [7]. Авторам удалось проследить за судьбой 2915 (91,9%) человек. За данный интервал времени смерть или инфаркт миокарда зафиксировали у 11,5% больных, получавших эноксапарин, и у 13,5% пациентов, леченных НФГ. Почти такие же данные были отмечены в отношении потребности больных в экстренной катетеризации коронарных артерий.

Немного ранее было закончено исследование TIMI 11 В (1999), в котором также проводилось изучение эффективности НМГ у лиц, перенесших приступ нестабильной стенокардии или не-*Q*-инфаркта миокарда [8]. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование вошли 3910 пациентов, получавших НФГ или эноксапарин. Эноксапарин применяли в дозе 30 мг болюсно, а в последующем по 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 43 дней. Эффективность терапии оценивалась по сумме показателей повторного инфаркта, экстренной реваскуляризации или смерти. Лечение эноксапарином приводило к улучшению перечисленных показателей как через 8, так и через 14 дней. Различия сохранились и к окончанию исследования. Кровоточивость при приеме НМГ была несколько выше той, которая имела у больных, получавших НФГ.

J. Eikelboom и соавт. в 2000 г. опубликовали данные метаанализа применения эноксапарина у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*, который также продемонстрировал эффективность использования препарата при такого рода заболеваниях [9].

Действие НМГ у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, которые получали тромболитики, было оценено также в ходе специальных исследований.

Эффективность комбинации тромболитического препарата с антикоагулянтами изучена в исследовании LIMITS [10]. При этом гепарин назначался до введения тромболитика, что привело к увеличению проходимости обтурированных коронарных артерий (TIMI 3: 78% против 56,5%), снизило смертность (5,4% против 14,5%), но усилило кровоточивость (14,3% против 8,1%).

В 1996 г. были опубликованы результаты изучения A. Glick и соавт. [11]. В ходе этого исследования 103 пациента с инфарктом миокарда получали, помимо тромболизиса стрептокиназой, эноксапарин или плацебо. НМГ вводился подкожно по 40 мг/сут в течение 25 дней. За 30 дней наблюдения авторы зафиксировали повторный инфаркт миокарда у 2 больных, получавших эноксапарин, и у 12 пациентов, принимавших плацебо. Результаты данного исследования послужили основанием для проведения последующих.

Так, исследование FRAMI (1997) было проведено с целью определения эффективности далтепарина у 776 больных с передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* [12]. Первоначально всем больным, включенным в исследование, назначали тромболизис стрептокиназой и 300 мг аспирина. Затем пациенты были разделены на группы: одна из них получала далтепарин 150 МЕ/кг подкожно 1 раз в день, другая — плацебо. За больными продолжалось наблюдение еще в течение 3 мес после выписки из стационара. Анализ результатов исследования не позволил выявить существенных преимуществ НМГ по сравнению с плацебо в отношении повторных инфарктов миокарда и смертности, однако показал, что частота внутрисердечных тромбов на фоне лечения НМГ достоверно снизилась с 21,9 до 14,2%.

Изучение влияния далтепарина на подъем уровня миоглобина или на регрессию сегмента *ST* у 101 больного с инфарктом миокарда проводилось в исследовании BIOMACS II (1999) [13]. Всем пациентам проводился тромболизис стрептокиназой. Помимо того, им подкожно вводили либо плацебо, либо далтепарин в дозе 100 ЕД/кг до введения тромболитика и в дозе 120 ЕД/кг через 12 ч после завершения тромболизиса. Применение далтепарина привело к уменьшению ишемических эпизодов, зафиксированных на ЭКГ в течение 6–24 ч. Частота таких ишемий у пациентов, леченных далтепарином, составила 16%, а у лиц, получавших плацебо, — 38%.

Действие еще одного НМГ — ревипарина (Кливарин) оценивалось в исследовании CREATE (2005) [14]. Это исследование, организованное по всем правилам медицины, основанной на доказательствах, включило 15 570 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. Сумма оцениваемых в работе конечных точек, таких как смертность, развитие повторного инфаркта миокарда или инсульта в первые 3 сут, была ниже при применении НМГ,

чем плацебо (9,6 и 11,0% соответственно). Такая разница, которая была статистически значима, достигалась за счет низкой смертности и частоты рецидивов инфарктов. Количество же инсультов в группах сравнения было приблизительно одинаковым. Частота серьезных кровотечений не была большой. Она составила лишь 1%, но в то же время была достоверно выше в группе леченных ревипарином.

Назначение гепаринов в комбинации с другими противотромботическими лекарственными средствами также оказалось эффективным и при лечении больных с ОКС. В исследовании ENTIRE-TIMI 23, результаты которого стали известны в 2002 г., изучалась эффективность эноксапарина в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. При этом НМГ добавлялся к тромболитической терапии и к ингибиторам гликопротеинов IIb/IIIa [15]. В это рандомизированное многоцентровое открытое исследование были включены 483 пациента. Тромболитическая терапия проводилась тенектеплазой или ее сочетанием с абиксимабом, к которому добавлялся эноксапарин или НФГ. Эноксапарин вводился первоначально болюсно (30 мг), затем подкожно по 1 мг/кг каждые 12 ч. В результате наблюдения за больными были получены следующие данные. Сумма повторных инфарктов и смертей в группе пациентов, получавших НФГ, составила 15,9% случаев. В группе больных, леченных эноксапарином, она равнялась лишь 4,4 %. При этом геморрагические осложнения чаще встречались у больных, получавших эноксапарин (8,5% против 5,2%).

Эффективность комбинации ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa с НМГ также была изучена в ряде работ. S. Goodman и соавт. (2003) сообщили об успешном применении сочетания эноксапарина с ингибитором гликопротеинов IIb/IIIa эптифибатином у больных с ОКС без подъема *ST* [16]. M. Blazing и соавт. (2001) представили результаты исследования A-to-Z, в ходе которого эноксапарин комбинировался с тирофибаном (ингибитор гликопротеинов IIb/IIIa) [17].

Недавно законченное многоцентровое международное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ExTRACT-TIMI 25, проводившееся в 48 странах, включило 20 506 лиц с ОКС с подъемом сегмента *ST*, которым вместе с тромболитиком и аспирином вводили либо НФГ, либо эноксапарин [18]. В качестве тромболитика по выбору врача могли быть использованы стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза или ретеплаза. Результаты исследования подтвердили предположение о том, что использование НМГ приводит к более эффективному снижению смертности и частоты развития повторного инфаркта миокарда, необходимости неотложной реваскуляризации мышцы сердца при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* по сравнению с применением НФГ (5,3 и 6,1% соответственно).

Принципы применения гепаринов при ОКС

Все известные на сегодняшний день гепарины (как нефракционированный, так и низкомолекулярные) оказывают антикоагулянтный эффект и применяются в лечении больных с любым проявлением ОКС. Данные препараты используются в комбинации с антитромбоцитарными средствами и тромболитиками у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. НМГ, такие как далтепарин, эноксапарин, надропарин и др., оказывают независимое положительное влияние на прогноз у больных с ОКС, снижая и смертность, и частоту повторных инфарктов миокарда. По мнению J. Hirsh, преимущества одного НМГ перед другим очень трудно определить, так как они могут быть выявлены и доказаны лишь в исследованиях при их непосредственном сопоставлении [19]. С этой точкой зрения нельзя не согласиться.

Однако при выборе назначаемых гепаринов необходимо учитывать функцию почек пациента. Следует знать, что НМГ выводятся именно почками. При почечной недостаточности и снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин их нельзя назначать в общепринятых дозах, так как это может привести к развитию кровотечения. Кроме того, использование НМГ на фоне снижения клубочковой фильтрации должно контролироваться при помощи определения уровня ингибирования Ха-фактора [20], что бывает не всегда доступно.

Для лечения больных с ОКС доза повторных введений НФГ определяется по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), который должен быть в пределах 50—75 с, увеличиваясь в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормальным (контрольным) для данной лаборатории. Первое введение НФГ проводится внутривенно болюсно в дозе 60—80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), далее осуществляется постоянная внутривенная инфузия 12—18 ЕД/кг/ч (максимально 1250 ЕД/ч). Определение АЧТВ необходимо производить через каждые 6 ч после начала введения. Требуемое количество НФГ меняется в зависимости от достигнутого показателя АЧТВ. Если доза препарата была увеличена или уменьшена, то следующий подсчет АЧТВ должен осуществляться через 6 ч после каждого изменения дозы препарата. Измерение АЧТВ после достижения им терапевтического диапазона проводится 1 раз в 24 ч на протяжении всей гепаринотерапии [21].

Более эффективным для лечения больных инфарктом миокарда без подъема сегмента *ST* или нестабильной стенокардией является НМГ.

На основании рекомендаций Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (2002), а также Европейского общества кардиологов (2005) с целью уменьшения частоты ишемических осложнений предпочтительнее назначать эноксапарин [21, 22]. Особенно это касается пациентов с наличием высокого риска. К таким

следует относить лиц с затяжными приступами болей в покое, протекающими с сочетанием депрессии сегмента ST на ЭКГ, повышением маркеров некроза миокарда, при индексе TIMI ≥ 3 , а также при уровне креатинина менее 200—260 мкмоль/л и его клиренсе более 30 мл/мин, и больных в ранние сроки заболевания. При ОКС можно использовать и другие НМГ, такие как далтепарин и надропарин. Необходимые дозы НМГ представлены в таблице. Следует отметить, что далтепарин не требует первоначального болюсного введения [21, 22].

Лабораторный контроль при терапии гепаринами низкомолекулярной массы не требуется.

Гепарины при ОКС с подъемом сегмента ST вместе с фибриноспецифичными тромболитическими препаратами должны обязательно назначаться еще потому, что во время тромболиза данными тромболитиками не происходит дополнительное образование плазмينا, а формирующиеся продукты распада фибрина обладают прокоагулянтным действием и тем самым усиливают процесс свертывания крови.

НФГ в случае тромболиза альтеплазой, ретеплазой, тенектеплазой должен вводиться болюсно внутривенно в дозе 60 ЕД/кг (максимальная доза — 4000 ЕД), далее в виде внутривенной инфузии в дозе 12 ЕД/кг в течение 24—48 ч (максимальная доза — 1000 ЕД/ч). Также вместе с гепаринами должен использоваться и аспирин, который применяется в дозе 150—325 мг внутрь.

Контроль терапии гепарином также осуществляется при помощи АЧТВ, которое должно быть равно 50—70 с. Определение АЧТВ следует осуществлять через 3, 6 и 12 ч после начала терапии. Как альтернативу НФГ можно использовать НМГ.

Продолжительность лечения гепаринами составляет 5—8 дней. При необходимости она может быть увеличена до 2—3 нед.

При лечении больных с ОКС, имеющих низкий риск, использование гепаринов может продолжаться только в течение 3 сут периода наблюдения. Это должно соблюдаться в тех случаях, если не отмечено изменений ЭКГ, а повторное определение маркеров повреждения миокарда дает отрицательный результат.

Гепарины используются и для профилактики тромбообразования во время проведения ангиопластики при ОКС. НФГ обязательно назначается при

НМГ при остром коронарном синдроме

Препарат	Доза
Эноксапарин (Клексан)	Внутривенно болюсно 30 мг, затем подкожно 1 мг/кг каждые 12 ч
Надропарин (Фраксипарин)	Внутривенно болюсно 86 МЕ/кг, затем подкожно 86 МЕ/кг каждые 12 ч
Дальтепарин (Фрагмин)	Подкожно 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч

стентировании, вместе с ингибиторами гликопротеинов Пв/IIIa. Доза препарата, который вводится болюсно, обычно составляет 50—70 ЕД/кг. Лабораторный контроль осуществляется при помощи определения показателя активированного времени свертывания (АВС), которое должно быть более 200 с. Если при таком виде лечения ОКС не используются ингибиторы гликопротеинов Пв/IIIa, то НФГ назначается в более высокой дозе, определяемой в зависимости от веса больного. Так, при массе тела 60 кг доза составляет 100 ЕД/кг. При этом показатель АВС должен быть равен 250—350 с.

НМГ могут применяться во время стентирования. В случае если последнюю дозу НМГ пациент получил менее чем за 8 ч до операции, то дополнительно данные препараты не применяются. Если же прошло более 8 ч, то НМГ вводится еще и внутривенно.

Использование гепаринов при проведении аортокоронарного шунтирования до операции нежелательно из-за высокого риска развития интраоперационного кровотечения.

Следует также отметить, что у 25% больных инфарктом миокарда происходит развитие венозного тромбоэмболизма (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоза легочной артерии. Это может быть связано как с основным заболеванием, так и с наличием у большинства пациентов дополнительных факторов риска венозных тромбозов. К ним относятся ожирение, иммобилизация, пожилой возраст, сопутствующие заболевания и даже сам факт госпитализации. В связи с этим использование гепаринов при ОКС необходимо еще и с целью профилактики данных осложнений. Если по каким-либо причинам гепарины не назначались ранее, то для профилактики ВТЭ используются как НФГ (подкожно 7500—12 500 ЕД 2 раза в сутки), так и НМГ (далтепарин 5000 МЕ подкожно 1 раз в сутки, эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в сутки, надропарин 2850 анти-Ха ЕД 1 раз в сутки) [20].

Кроме того, при обширном переднем инфаркте миокарда, а также при мерцательной аритмии риск образования тромба в левом желудочке достаточно велик и, соответственно, риск развития системных эмболий. Поэтому в таких клинических ситуациях также необходимо применение гепаринов в профилактических дозах с последующим переходом на оральные антикоагулянты.

Противопоказаниями к применению гепаринов являются:

- язвенная болезнь и другие заболевания пищеварительного тракта со склонностью к кровотечениям;
- кавернозный туберкулез легких;
- острая аневризма левого желудочка;
- развитие перикардита в период инфаркта миокарда;

- тяжелая тромбоцитопения;
- гепарининдуцированная тромбоцитопения в анамнезе;
- геморрагический синдром (продолжающееся кровотечение, геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние);
- гиперчувствительность;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертония;
- невозможность определения АЧТВ при применении лечебных доз НФГ;
- травмы и большие оперативные вмешательства на глазах и нервной системе, имевшие место в течение 24—48 ч;

- спинно-мозговая пункция в течение последних 4 ч.

Наиболее грозным и частым осложнением гепаринотерапии является кровотечение. Антидотом НФГ служит протаминсульфат. Длительное применение НФГ может приводить к развитию гепарининдуцированного остеопороза. Кроме того, при использовании НФГ существует риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. С целью ее предотвращения необходимо обязательно контролировать уровень тромбоцитов в крови больного. Определение их количества должно производиться до начала терапии НФГ и на 5—7-й день его введения. Снижение числа тромбоцитов более чем на 50% от первоначального уровня требует немедленной отмены НФГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бокарев И.Н. Острый коронарный синдром и его лечение. *Conclusion medicum* 2006;8(5):72—81.
2. Eikelboom J.W., Weitz J.I., Budaj A. et al. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin-treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;23(22):1771—9.
3. Gurfinkel E.P., Manos E.J., Mejail R.I. et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):313—8.
4. Klein W., Buchwald A., Hillis S.E. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC)*. *Circulation* 1997;96:61—8.
5. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISCII prospective randomized multicentre study. *Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease*. Investigators. *Lancet* 1999;354:701—7.
6. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous Enoxiparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447—52.
7. Goodman S.G., Cohen M., Bigonzi F. et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):693—8.
8. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593—601.
9. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K. et al. Unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936—42.
10. Tebbe U., Windeler J., Boesl I. et al. Thrombolysis with recombinant unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator (saruplase) in acute myocardial infarction: influence of heparin on early patency rate (LIMITS study). *Liquemin in Myocardial Infarction During Thrombolysis With Saruplase*. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):365—73.
11. Glick A., Kornowski R., Michowicz Y. et al. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:1145—8.
12. Kontny F., Dale J., Abildgaard U., Pedersen T.R. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:962—9.
13. Frostfeldt G., Ahlberg G., Gustafsson G. et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment to thrombolysis in acute myocardial infarction — a pilot study: Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:627—33.
14. Yusuf S., Mehta S.R., Xie C. et al.; CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005;293:427—35.
15. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642—9.
16. Goodman S.G., Fitchett D., Armstrong P.W. et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107:238—44.
17. Blazing M.A., De Lemos J.A., Dyke C.K. et al. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am Heart J* 2001;142:211—7.
18. Antman E.M., Morrow D.A., McCahe C.H. et al.; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477—88.
19. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. London: BC Decker Inc; 2004.
20. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338—400.
21. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893—900.
22. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804—47.