

Клиническая фармакология острого коронарного синдрома. Часть 2

 Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

К тромбозу приводят **нарушения в системе гемостаза**: дисфункция сосудистой стенки, активация тромбоцитов, угнетение системы фибринолиза и антитромбина. Отложение липопротеидов в сосудистой стенке, сахарный диабет, аутоиммунные воздействия вызывают истощение тканевых фибринолитических ферментов и простациклина — естественных ингибиторов тромбоза. Активация тромбоцитов сопровождается их адгезией к поврежденному эндотелию, секрецией гранул, изменением формы и агрегацией. Образуется тромбоцитарный, а затем смешанный тромб, приводящий к клинической картине тромбоза (и возможной эмболии). Дополнительную роль играют тромбоцитарные гликопротеиновые Pb/IIIa рецепторы, которые после активации становятся местами связывания фибриногена. Среди **активаторов тромбоцитов** наибольшее значение придают протеазе тромбина, фактору активации тромбоцитов, аденозиндифосфату (АДФ), адреналину, тромбоксану A_2 , коллагену и фактору Виллебранда.

Способность тромбоцитов реагировать на действие различных активаторов в определенной степени тормозится **антагонистами тромбоцитов**, представляющими собой простагландины E_1 и I_2 (простациклин), которые образуются в эндотелиальных клетках и высвобождаются в кровеносное русло. Они могут оказывать тормозящее действие на функцию тромбоцитов. Эти антагонисты первично активируют аденилатциклазу, что приводит к увеличению в

тромбоцитах уровня циклического аденозинмонофосфата.

С позиций медицины доказательств к эффективным вмешательствам (класс I) при остром коронарном синдроме (ОКС) относятся:

- ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин) — назначают как можно раньше: по 0,5 г в первые 2 сут (если впервые — разжевать), в последующем — 75–325 мг/сут (уровень доказательности А);
- тиенопиридины (тиклопидин и клопидогрель) при непереносимости АСК либо при патологии желудочно-кишечного тракта (уровень доказательности В);
- нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенно либо низкомолекулярный гепарин (НМГ) подкожно, всегда в сочетании с антиагрегантами (уровень доказательности В);
- блокаторы Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид, тирофибан) следует добавить к АСК и НФГ при сохраняющейся ишемии, у больных с высоким риском либо при планируемой коронарной ангиопластике (уровень доказательности А). При планируемой в ближайшие 24 ч коронарной ангиопластике можно использовать инфузию абциксимаба в течение 12–24 ч (уровень доказательности А).

Антитромбоцитарные средства

Ацетилсалициловая кислота

АСК (аспирин) является наиболее используемым и изученным антитромбоцитарным препаратом. АСК действует на тромбоциты (и другие клетки) путем инак-

тивации (ацетилирования) фермента **циклооксигеназы** (ЦОГ), что приводит к снижению синтеза в тромбоцитах мощного тромбогенного (проагрегантного) фактора, каким является тромбоксан A_2 . Однако в то же время АСК уменьшает продукцию в сосудистой стенке простациклина — антиагреганта и вазодилатора. Отмечена различная чувствительность ЦОГ тромбоцитов и эндотелия к АСК: низкие дозы АСК приводят к выраженному уменьшению содержания в крови тромбоксана B_2 (основного метаболита тромбоксана A_2), но при этом мало изменяют продукцию простациклина. АСК необратимо инактивирует ЦОГ в тромбоците на весь период его жизни — 7–10 дней (ресинтез ЦОГ невозможен из-за отсутствия у тромбоцита ядра), столь же длительно предупреждая образование тромбоксана A_2 .

АСК также увеличивает фибринолитическую активность плазмы и снижает концентрацию витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X).

Фармакокинетика. После приема внутрь АСК достаточно полно всасывается, подвергаясь пресистемной элиминации в стенке кишечника и печени (деацетируется). Всосавшаяся часть дозы очень быстро гидролизруется специальными эстеразами, поэтому период полувыведения АСК ($t_{1/2}$) составляет 15–20 мин. За это время АСК успевает полностью ингибировать ЦОГ тромбоцита. После приема АСК внутрь содержание тромбоксана B_2 в крови начинает значительно снижаться уже через 5 мин, максимальное снижение отмечается через 30–60 мин, оставаясь стабильным в течение 24 ч. Восстановления активности ЦОГ не наблюдается приблизительно в течение 48 ч.

В системной циркуляции находится анион салициловой кислоты, который на 75–90% связан с альбумином. Максимальная концентрация в плазме достигается че-

рез 2 ч. Салицилаты хорошо проникают в ткани и жидкости организма. Биотрансформация происходит в печени с образованием 4 основных метаболитов. Экскреция салицилатов осуществляется преимущественно путем активной секреции в канальцах почек в неизменной форме (60%) и в виде метаболитов. Выведение салицилата зависит от pH мочи: при ее ощелачивании возрастает ионизация салицилата, снижается его канальцевая реабсорбция и в результате значительно увеличивается его экскреция. Скорость экскреции также зависит от дозы: при приеме в низких дозах $t_{1/2}$ составляет 2–3 ч, а с увеличением дозы может возрастать до 15–30 ч.

Антиагрегантное действие АСК сохраняется в течение 7 сут после однократного приема и более выражено у мужчин, чем у женщин. АСК достаточно принимать 1 раз в день, при этом необходимая для достижения антиагрегантного действия доза составляет 0,5–1 мг/кг в сутки. При использовании малых доз АСК (менее 75 мг/сут) ее действие на тромбоциты оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза тромбоксана A_2 в меньшей степени угнетается образование простациклина эндотелием сосудов.

Показания:

- профилактика инфаркта миокарда (ИМ) у больных с нестабильной стенокардией и после перенесенного ИМ;
- снижение риска тромбоза и/или реокклюзии шунта после аортокоронарного шунтирования, ангиопластики коронарных или периферических сосудов;
- предупреждение тромбоэмболических осложнений после протезирования клапанов сердца (монотерапия или в комбинации с дипиридамолом), при преходящих церебральных ишемиях, при заболеваниях периферических сосудов;
- профилактика церебральных тромбоэмболий или их рецидивов, в частности при хронической мерцательной аритмии.

Противопоказания: непереносимость и аллергические реакции на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), геморрагические диатезы, желудочно-кишечное кровотечение или пептическая язва в анамнезе, другие потенциальные источники кровотечения из желудочно-кишечного или урогенитального тракта, тяжелая почечная недостаточность, тяжелое заболевание печени, полипы носа. Не применяется у кормящих матерей.

Взаимодействие. Как и другие НПВП, АСК уменьшает эффект гипотензивных средств и диуретиков. При приеме вместе с противоподагрическими средствами (сульфинпиразоном и пробенецидом) снижает экскрецию мочевой кислоты и способствует обострению подагры. Взаимодействуя с алкоголем, глюкокортикостероидами, другими НПВП, способствует развитию желудочно-кишечных кровотечений. При сочетании АСК с пероральными гипогликемическими препаратами или инсулином увеличивается риск гипогликемии. Антикоагулянты непрямого действия в сочетании с АСК повышают риск кровотечений.

Побочные эффекты (ПЭ): желудочно-кишечные расстройства и кровотечения (при приеме таблеток с буферным составом или с кишечнорастворимой оболочкой наблюдаются реже), анафилаксия, бронхоспазм, обострение подагры, метаболический алкалоз, головокружение, головная боль, сыпь, обратимая гепатотоксичность, гиперкальциемия, нефролитиаз, отеки, повышение артериального давления. Отмечается дозозависимость ПЭ: они реже наблюдаются при применении малых доз.

В исследовании CAPRIE ($n = 9586$) частота ПЭ у АСК составила:

сыпь	0,1%
диарея	0,11%
дискомфорт в эпигастрии	1,22%
внутричерепные кровоизлияния	0,47%
желудочно-кишечные кровотечения	0,72%
значимая нейтропения ($<1,2 \times 10^9/\text{л}$)	0,17%

Результаты метаанализа применения низких доз (30–325 мг/сут) и высоких доз (900–1500 мг/сут) АСК в первичной профилактике ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти показали, что риск этих событий уменьшался на 28 и 21% соответственно. Кроме того, использование малых доз АСК может ослаблять ее ulcerогенное действие. Для снижения отрицательного воздействия АСК на слизистую оболочку желудка используют специальную кишечнорастворимую лекарственную форму АСК, которая высвобождает действующее вещество только в щелочной среде тонкого кишечника. В этом случае препарат начинает действовать в среднем на 2 ч позже, что при постоянном приеме не существенно.

Эффективность АСК при нестабильной стенокардии (ОКС) была доказана в трех проспективных рандомизированных исследованиях. Первое было выполнено в США с целью оценки действия АСК в дозе 324 мг/сут на летальность и частоту развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией. В исследование было включено 1200 больных, оно продолжалось 6 лет. Уже через 3 мес суммарная частота смерти и ИМ в группе АСК оказалась на 41% ниже, это различие сохранилось и через 12 мес наблюдения. Частота желудочно-кишечных осложнений не различалась между группами.

В Канадском многоцентровом исследовании с такой же продолжительностью проспективного наблюдения участвовало 555 больных с нестабильной стенокардией. Через 18 мес в группе АСК было отмечено снижение риска смерти и ИМ на 51%. В группе пациентов, получавших в качестве препарата сравнения сульфинпиразон, результаты не отличались от таковых в группе плацебо.

В Шведском исследовании RISK сравнивали АСК (в дозе 75 мг/сут) с плацебо. Риск развития ИМ и летального исхода снижался на 64 и 48% через 3 и 12 мес наблюдения.

Таким образом, с позиций медицины доказательств у пациентов с нестабильной стенокардией АСК снижает риск смерти и развития ИМ. Больным с ОКС следует принимать АСК неопределенно долгое время.

Тиенопиридины

Тиклопидин и клопидогрель — антагонисты АДФ, приводящие к угнетению агрегации тромбоцитов. Их действие развивается медленнее, чем действие АСК. Этот недостаток пытаются преодолеть путем использования в начале лечения однократных нагрузочных доз препаратов.

Тиклопидин

Тиклопидин необратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов. Механизм его действия окончательно не изучен, однако есть основания думать, что он связан с нарушением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и блокадой IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, что нарушает АДФ-зависимое связывание фибриногена с мембраной тромбоцитов. Начало действия отме-

чается через 2 дня приема, а максимальное подавление агрегации тромбоцитов происходит к 8–11-му дню терапии.

Тиклопидин быстро и практически полностью абсорбируется, создавая максимальный уровень в плазме через 2 ч после введения. Равновесная концентрация в плазме достигается через 7–10 дней. Средний $t_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет 30–50 ч. Метаболизируется в печени, 50–60% введенной дозы препарата выводится почками.

К возможным ПЭ препарата относятся диарея, тошнота, гепатит, холестатическая желтуха, нейтропения, лейкопения, аплазия костного мозга, тромбоцитопения, панцитопения, кожная сыпь, васкулит, волчаночноподобный синдром, нефрит, гемолитическая анемия.

Взаимодействие. Тиклопидин повышает уровень теофиллина в крови, снижает концентрации дигоксина и циклоспорина.

Эффективность тиклопидина при нестабильной стенокардии была изучена в многоцентровом исследовании STAI, включав-

Тикло – новый препарат, который появился на рынке России. Активным веществом Тикло является тиклопидина гидрохлорид.

По фармакологическому действию Тикло – это антиагрегантное средство, которое угнетает адгезию и тормозит I и II стадии агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ; способствует дезагрегации; угнетает агрегацию эритроцитов и повышает их способность к деформации, а также снижает содержание в крови фактора IV и β -тромбоглобулина.

Механизм действия Тикло многогранен. Он необратимо изменяет пуриновые рецепторы 2-го класса к АДФ на поверхности тромбоцитов, предотвращая таким образом действие АДФ; необратимо взаимодействует с гликопротеином IIb/IIIa, препятствуя связыванию фибриногена с активированными тромбоцитами, а также существует пока неизвестный механизм.

Показаниями к назначению Тикло являются:

- профилактика тромбозов при ишемическом инсульте;
- профилактика тромбоза церебральных сосудов;
- профилактика тромбоза коронарных артерий;
- тромбоз периферических сосудов при атеросклерозе артерий нижних конечностей;
- профилактика и снижение агрегации тромбоцитов у пациентов, склонных к тромбоцитарным осложнениям и находящихся на экстракорпоральном кровообращении и гемодиализе.

Тикло выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, содержащих 250 мг тиклопидина гидрохлорида (20 таблеток в упаковке).

шем более 600 пациентов, половина которых получала наряду с традиционной терапией тиклопидин в стандартной дозе 500 мг/сут. Через 3 и 6 мес лечения в группе тиклопидина было на 46% меньше случаев смерти и нефатального ИМ, а случаев фатального и нефатального инфаркта было меньше на 53%. Гематологических нарушений за время исследования обнаружено не было. Действие тиклопидина проявлялось через 2 нед лечения. Позднее наступление эффекта ограничивает применение препарата при ОКС, однако при хорошей переносимости начальная доза тиклопидина может быть увеличена (до 750 мг/сут и более), что, по предварительным данным, дает лучшие результаты.

Мультицентровое рандомизированное исследование CATS, которое включало 1072 человека, показало, что назначение тиклопидина у пациентов, которые недавно перенесли тромбоэмболический инсульт, уменьшает количество случаев наступления инфаркта миокарда, инсульта или внезапной сосудистой смерти на 30,2% по сравнению с плацебо.

Клопидогрель

Клопидогрель селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

При приеме внутрь быстро всасывается, характеризуется высокой биодоступностью. Время достижения максимальной концентрации составляет около 1 ч. Являясь пролекарством, в печени подвергается биотрансформации с образованием активного метаболита. Выводится с мочой и через желудочно-кишечный тракт, $t_{1/2}$ составляет около 8 ч.

Антиагрегантное действие начинается через 2 ч после приема препарата (при на-

чальной дозе 400 мг агрегация подавляется на 40%). Максимальный эффект (подавление агрегации на 60%) наблюдается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Антиагрегантное действие препарата сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (7–10 дней). При наличии атеросклеротического поражения сосуда клопидогрель препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации поражения (церебральные, коронарные или периферические артерии).

В исследовании CURE 12562 пациента с продолжительностью симптомов нестабильной стенокардии не более 24 ч были рандомизированы на две группы: 6259 больных получали клопидогрель (300 мг разовая доза, затем по 75 мг/сут), а остальные — плацебо в дополнение к АСК в течение 3–12 мес. Первичная конечная точка (совокупность летальных исходов от сердечно-сосудистых осложнений, нефатальных ИМ и инсультов) имела место у 9,3% пациентов в группе клопидогреля и у 11,4% в группе плацебо (относительный риск по сравнению с плацебо 0,8, $p < 0,001$). Частота возникновения в период стационарного лечения рефрактерной или рецидивирующей ишемии, сердечной недостаточности и потребности в реваскуляризации была также достоверно ниже среди принимавших клопидогрель. В группе клопидогреля чаще возникали значительные кровотечения (3,7 по сравнению с 2,7%, относительный риск 1,38, $p = 0,001$), но частота угрожающих жизни кровотечений существенно не различалась между группами (2,1 по сравнению с 1,8%, $p = 0,13$), как и частота развития геморрагических инсультов. Таким образом, клопидогрель снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС без подъема сегмента ST, при этом повышая риск значительных кровотечений.

Рандомизированное исследование CAPRIE сравнивало эффективность клопидогреля (75 мг/сут) и АСК (325 мг/сут) у

больных с недавно перенесенным ИМ или ишемическим инсультом. Оно включало свыше 19000 пациентов и продолжалось 5 лет. Клопидогрель оказался более эффективным для предупреждения развития ИМ, ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смерти в сравнении с АСК, снижая их частоту на 8,7% ($p = 0,043$). Лечение клопидогрелем позволило предотвратить 24 таких исхода на 1000 больных в течение 1 года лечения, а лечение АСК — 19.

Назначение тиенопиридинов (тиклопидин и клопидогрель) в нагрузочной дозе в дополнение к АСК показано больным с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, у которых это состояние развилось на фоне приема АСК, и для кратковременного лечения пациентов, подвергнутых стентированию. Если у пациента с ОКС имеются противопоказания к назначению АСК, то ему показано назначение только тиенопиридина.

Противопоказания к приему тиенопиридинов:

- анемия с уровнем гемоглобина менее 90 г/л;
- лейкопения, тромбоцитопения или агранулоцитоз;
- геморрагические диатезы;
- продолжающееся кровотечение;
- непереносимость тиенопиридинов;
- тяжелые заболевания печени.

Блокаторы Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Результаты применения парентерально вводимых блокаторов гликопротеиновых Pb/IIIa рецепторов изучались в исследованиях EPIC, IMPACT, EPILOG, CAPTURE, RESTORE, EPISTENT, PRISM, PRISM+, PARAGON, PURSUIT, которые включили 33000 больных. При суммарном анализе результатов этих исследований было показано, что через 1 мес лечения количество конечных точек (ИМ и смерти) снижалось на 21% по сравнению с плацебо, и эти различия сохранились в течение 6 мес.

Абиксимаб

Абиксимаб — моноклональные антитела, необратимо блокирующие гликопротеиновые Pb/IIIa рецепторы на мембране тромбоцитов, что лишает их способности к соединению с фибриногеном и другими адгезивными молекулами, нарушая конечный этап агрегации тромбоцитов.

При внутривенном (в/в) введении постоянная концентрация абиксимаба в плазме поддерживается только при условии непрерывной инфузии, а после ее прекращения падает в течение 6 ч быстро, а затем медленно, на протяжении 10 дней, что обусловлено наличием фракции, связанной с тромбоцитами. Через 2 ч после введения высоких доз блокируется более 80% Pb/IIIa рецепторов, и блокада рецепторов сохраняется в течение 10 сут после прекращения инфузии препарата.

При ОКС без подъема сегмента ST абиксимаб снижает летальность и частоту ИМ. Абиксимаб в комбинации с гепарином и АСК улучшает клиническое течение ОКС: во всех исследованиях было показано существенное и достоверное уменьшение по сравнению с группой плацебо тяжелых ишемических осложнений. По данным повторной коронарографии, абиксимаб положительно влияет на изменения в месте поражения коронарной артерии, улучшает реологические свойства крови, особенно в случаях рефрактерности к обычной терапии. Использование абиксимаба при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике снижает летальность, частоту ИМ (на 35%), а также необходимость в повторной ангиопластике, стентировании и аортокоронарном шунтировании. В случаях стентирования применение абиксимаба уменьшает риск смерти, возникновения тяжелой стенокардии и необходимость в реваскуляризации в течение 6 мес с 18,3 до 13,0%, а у пациентов с сахарным диабетом — почти в 2 раза.

Противопоказания: продолжающееся внутреннее кровотечение; перенесенные в

предшествующие 2 мес крупное хирургическое вмешательство, черепная или спинальная операция или травма; инсульт в течение последних 2 лет; внутричерепные аневризма, новообразование или артерио-венозная мальформация; тяжелая артериальная гипертония, геморрагический диатез, тромбоцитопения, васкулит, диабетическая или гипертоническая ретинопатия, тяжелое поражение печени или почек, кормление грудью.

ПЭ: кровотечение, тошнота, рвота, гипотония, брадикардия, боль в груди или спине, головная боль, лихорадка, боль в области пункции сосуда, тромбоцитопения, редко — тампонада сердца, респираторный дистресс-синдром взрослых, а также аллергические реакции.

Предостережения. Исходно следует определить протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов. Необходимо повторно определить гемоглобин и гематокрит через 12 и 24 ч, содержание тромбоцитов — через 24 ч после начала лечения. При возникновении серьезных неконтролируемых кровотечений или необходимости в неотложном хирургическом вмешательстве на сердце введение абциксимаба следует прекратить.

Дозировка. Первоначально в/в 0,25 мг/кг в течение 1 мин, затем инфузия 0,125 мкг/кг/мин (максимально — 10 мкг/мин). При ОКС без подъема сегмента ST начать введение за 24 ч до возможной процедуры чрескожной реваскуляризации миокарда и продолжить инфузию в течение 12 ч после вмешательства.

Тирофибан

Тирофибан — это непептидный блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Его молекула имитирует трипептидную последовательность в молекуле фибриногена, связывающуюся с этим рецептором. Блокада IIb/IIIa рецепторов предупреждает свя-

зывание с ними фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов, препятствуя агрегации тромбоцитов. Блокада рецепторов тирофибаном наступает быстро (в течение 5 мин), она специфична и обратима (исчезает в течение 4–6 ч после прекращения в/в инфузии препарата).

Наиболее частыми ПЭ тирофибана являются “малые” кровотечения (макрогематурия, гематемезис), реже возникают серьезные, в том числе угрожающие жизни (желудочно-кишечные, легочные) кровотечения. Редким ПЭ служит тромбоцитопения.

Противопоказания: кровотечение в предшествующие 30 дней, крупное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в предшествующие 6 нед, ишемический инсульт давностью менее 30 сут или геморрагический инсульт в анамнезе, внутричерепные аневризма, новообразование или артерио-венозная мальформация, тяжелая артериальная гипертония, геморрагический диатез, увеличенное протромбиновое время или международное нормализованное отношение, тромбоцитопения, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, кормление грудью.

Дозировка. В/в инфузия: первоначально 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, затем 0,1 мкг/кг/мин на протяжении по крайней мере 48 ч. Максимальная продолжительность лечения — 108 ч. Введение тирофибана должно сочетаться с назначением АСК и в/в инфузией НФГ.

Эптифибатид

Эптифибатид — это синтетический циклический гептапептид. Применение эптифибатиды было изучено у 10948 больных с ОКС в исследовании PURSUIT. Половина больных получала гепарин, АСК и эптифибатид (болюс 90 мкг/кг с последующей инфузией в течение 3–4 сут), группа сравнения — гепарин и АСК. К 30-му дню наблюдения летальность в группе, получавшей эптифибатид, составила 14,2%, а в группе сравнения — 15,7% ($p = 0,02$). При этом от-

мечено увеличение частоты серьезных геморрагических осложнений — 12,8 и 9,9% ($p < 0,001$), но не выросло число геморрагических инсультов.

Дозировка. В/в болюсно 180 мкг/кг, затем в виде непрерывной инфузии по 2 мкг/кг/мин (при уровне креатинина сыворотки ниже 2 мг/дл) или 1 мкг/кг/мин (при уровне креатинина сыворотки 2–4 мг/дл), через 10 мин вводят повторно болюс 180 мкг/кг. Инфузию продолжают в течение 18–24 ч или до момента выписки из стационара, если она произойдет раньше, но не менее 12 ч.

Меры предосторожности. Противопоказания, ПЭ — как у тирофибана. С осторожностью назначают пожилым и при низкой массе тела, проводят мониторинг возможных кровотечений (в том числе из мест пункций, введения катетера и т.д.). При необходимости хирургического вмешательства инфузию прекращают. Следует воздержаться от применения препарата в педиатрической практике, поскольку нет данных исследований его эффективности и безопасности у детей.

Гепарины

Гепарин нефракционированный

Гепарин, связываясь с антитромбином III, вызывает конформационные изменения в его молекуле и ускоряет (в несколько сот раз) образование его комплекса с сериновыми протеазами системы коагуляции. В результате блокируется тромбин, ферментативная активность факторов IX, X, XI, XII, плазмина и калликреина. После завершения торможения тромбина гепарин высвобождается из комплекса с антитромбином III и может снова использоваться организмом, а остающиеся комплексы удаляются эндотелиальной системой.

При в/в введении НФГ свертывание крови замедляется почти сразу, при внутримышечном — через 15–30 мин, при подкожном (п/к) — через 40–60 мин, после ингаляции максимум эффекта отмечается

только через сутки. Продолжительность антикоагулянтного действия составляет 4–5, 6, 8 ч и 1–2 нед соответственно, а терапевтический эффект (предотвращение тромбообразования) сохраняется значительно дольше. Дефицит антитромбина III (врожденный или приобретенный — при нефротическом синдроме, тяжелых заболеваниях печени, рецидивирующем тромбозе, на фоне длительного в/в введения гепарина) в плазме или в месте тромбоза может ограничить антитромботический эффект гепарина.

Фармакокинетика. Наиболее высокая биодоступность гепарина отмечается при в/в введении; при п/к введении биодоступность низкая, максимальная концентрация достигается через 2–4 ч, $t_{1/2}$ составляет 1–2 ч. В плазме гепарин находится в основном в связанном с белками состоянии; интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, концентрируется в печени и селезенке. При ингаляционном введении поглощается альвеолярными макрофагами, эндотелием капилляров, больших кровеносных и лимфатических сосудов: эти клетки служат основным депо гепарина, из которого он постепенно высвобождается, поддерживая определенный уровень в плазме. Гепарин подвергается десульфатированию N-десульфамидазой и гепариназой тромбоцитов, включающейся в метаболизм гепарина на более поздних этапах. Десульфатированные молекулы гепарина под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты. Экскреция происходит через почки в виде метаболитов, и только при введении высоких доз возможно выведение гепарина в неизмененном виде.

Противопоказания: геморрагический диатез, лейкозы, анемии, повышенная проницаемость сосудов, патология желудочно-кишечного тракта (полипы, злокачественные новообразования, язвенные пораже-

ния), тяжелые нарушения функции печени и почек, операции на головном и спинном мозге, опухоли мозга.

ПЭ: головокружение, головные боли, тошнота, анорексия, рвота, диарея, алопеция, поседение волос, ранние (в первые 2–4 дня лечения) и поздние (аутоиммунные) тромбоцитопении, геморрагические осложнения — кровотечения в желудочно-кишечном тракте, мочевых путях, ретроперитонеальные кровоизлияния в яичники, надпочечники (с развитием острой недостаточности), остеопороз, кальцификация мягких тканей, угнетение синтеза альдостерона, повышение уровня трансаминаз в крови, аллергические реакции (лихорадка, сыпь, бронхоспазм, анафилактоидная реакция), местное раздражение, гематомы.

Взаимодействие: эффект гепарина усиливается АСК, декстранами, фенилбутазоном, ибупрофеном, индометацином, варфарином, дикумарином (с повышением риска кровотечений). Эффект гепарина ослабляется сердечными гликозидами, тетрациклинами, антигистаминными препаратами, никотиновой и этакриновой кислотами.

Дозировка: в/в болюсно 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), далее постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч). В последующем скорость инфузии подбирается под контролем АЧТВ — оно должно увеличиться в 2 раза. Длительность лечения — 2–7 сут.

Несмотря на широкое использование гепарина при нестабильной стенокардии, к настоящему времени не было выполнено ни одного достаточно крупного исследования по оценке в/в введения гепарина в дополнение к АСК при ОКС без подъема сегмента ST. Было выполнено два метаанализа результатов нескольких исследований, включавших суммарно менее 1500 человек. В одном из них было показано, что добавление к АСК внутривенного введения гепарина (болюс с последующей инфузией под

контролем АЧТВ) в течение 2–7 дней сопровождалось уменьшением риска смерти и нефатального ИМ на 33% ($p = 0,06$) и возобновления стенокардии — на 32% ($p = 0,08$) при увеличении риска серьезных кровотечений на 89% ($p = 0,68$). После окончания введения гепарина (со 2-й по 12-ю недели от начала лечения) не было отмечено дополнительного снижения частоты неблагоприятных исходов. В другом метаанализе результатов тех же исследований снижение риска смерти и нефатального ИМ в первую неделю лечения составило 33% и являлось статистически значимым ($p = 0,045$).

Низкомолекулярные гепарины

Применение нефракционированного гепарина сопряжено с рядом трудностей. Его антикоагулянтный эффект не всегда предсказуем из-за индивидуальных фармакокинетических особенностей: различий в связывании и нейтрализации эндотелием, белками и клеточными элементами крови. Трудно обеспечить как минимум двухдневную в/в инфузию препарата, а также контролировать при этом эффективность вводимой дозы путем определения АЧТВ. По данным двух больших многоцентровых исследований, у больных ОКС в течение первых суток инфузии НФГ в терапевтическом диапазоне АЧТВ находилось только около 30–40% всего времени.

Кроме того, при применении НФГ возможно развитие таких ПЭ, как ранняя и поздняя тромбоцитопения, синдром отмены и “реактивация” течения нестабильной стенокардии после прекращения его введения.

НМГ состоят из низкомолекулярных фрагментов (в среднем 4000–5000 Да) гепарина. В отличие от НФГ, НМГ ингибируют активированный X фактор свертывания крови (Ха) и в значительно меньшей степени — тромбин. К **основным достоинствам** НМГ относятся способность блокировать коагуляционный каскад на более ранних этапах, более предсказуемый антикоагу-

лянтный эффект, высокая биодоступность при п/к введении, большой период полувыведения, что позволяет назначать их п/к 1–2 раза в сутки. У них также более благоприятный спектр ПЭ по сравнению с НФГ: они реже вызывают тромбоцитопению и остеопороз.

Результаты завершенных в последние годы исследований дают всё более веские основания считать низкомолекулярные гепарины реальной альтернативой НФГ в лечении ОКС.

В одно из таких исследований с использованием НМГ **далтепарина** (120 МЕ/кг п/к каждые 12 ч) было включено 1506 больных с давностью приступа стенокардии в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ не более 72 ч. Добавление НМГ к АСК сопровождалось достоверным уменьшением (по сравнению с добавлением плацебо) частоты летальных исходов и случаев нефатального ИМ, причем положительное влияние вмешательства, отмеченное уже через 1 нед от начала лечения, сохранялось до 42-го дня наблюдения. При этом произошло некоторое увеличение частоты кровотечений.

В двух других двойных слепых исследованиях сравнивался НМГ **эноксапарин** с НФГ. В первое из них был включен 3171 пациент в ранние сроки (не позднее 24 ч) после возникновения затяжного приступа стенокардии покоя. Эноксапарин вводили п/к в дозе 100 МЕ/кг каждые 12 ч, в группе сравнения в/в вводили НФГ (5000 ЕД болюсом, затем инфузия с такой скоростью, чтобы АЧТВ составляло 55–85 с). Длительность введения обоих препаратов составляла 2–8 сут (в среднем 2,6 сут в обеих группах). Преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на комбинированную конечную точку (летальный исход, нефатальный ИМ, возобновление стенокардии) было отмечено уже через 48 ч от начала лечения (уменьшение риска составило 16,2%, $p = 0,18$). Это преимущество стало досто-

верным через 2 нед, сохраняясь через 1 мес и через 1 год.

В другом исследовании ($n = 4021$) п/к инъекциям эноксапарина предшествовало его в/в болюсное введение в дозе 30 мг, а первоначальный болюс НФГ составлял 70 ЕД/кг. В дальнейшем добивались увеличения АЧТВ в 1,5–2 раза по сравнению с его исходным значением. Длительность применения гепаринов составляла 3–8 сут, при этом медиана длительности лечения для эноксапарина равнялась 4,6 сут, а для НФГ – 3 сут. Как и в предыдущем исследовании, эноксапарин оказался эффективнее НФГ по влиянию на комбинированную конечную точку (летальный исход, нефатальный ИМ, неотложная реваскуляризация миокарда).

При метаанализе данных этих двух исследований относительное снижение риска смерти и нефатального ИМ на фоне п/к введения эноксапарина составило около 20% по сравнению с в/в инфузией НФГ. Частота серьезных кровотечений в группах НМГ и НФГ существенно не отличалась, хотя незначительные кровотечения в 2 раза чаще возникали в группе эноксапарина (в основном кровоподтеки в местах п/к инъекций и гематомы после установки проводника, если выполнялась катетеризация коронарных артерий).

В двух других сравнительных исследованиях ($n = 1482$ и $n = 3468$), выполненных с использованием далтепарина, не было обнаружено преимуществ НМГ или НФГ у больных с ОКС, получавших АСК. Причинами такого расхождения результатов приведенных исследований могли быть как различия в химическом строении препаратов НМГ, так и различия исследуемых групп больных. На основании имеющихся данных ни один из НМГ не обладает явным преимуществом перед другими в лечении ОКС без подъема сегмента ST.

Дозировка НМГ при ОКС:

- далтепарин натрия (фрагмин): п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5–8 сут;
- надропарин кальция (фраксипарин): в/в болюсно 86 МЕ/кг, далее п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 4–8 сут;
- эноксапарин натрия (клексан): п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч в течение 2–8 сут. Первой п/к инъекции может предшествовать в/в болюсное введение 30 мг препарата.

Антикоагулянты непрямого действия

Антикоагулянты непрямого действия действуют как антагонисты витамина К, вмешиваясь в циклическую конверсию витамина К в микросомах печени – окисление его в эпоксиды с последующим ферментативным восстановлением в активный вита-

мин. Это приводит к нарушению синтеза зависимых от витамина К факторов коагуляции: протромбина, факторов VII, IX и X.

Антикоагулянт непрямого действия, эффективность которого при аритмиях доказана во многих исследованиях, является **варфарин**. У больных с мерцательной аритмией при отсутствии клапанного поражения сердца, по данным 5 исследований, применение варфарина оказывалось эффективным для профилактики тромбоэмболических инсультов по сравнению с контролем. При противопоказаниях к назначению варфарина рекомендуется лечение АСК. Сравнивать другие непрямые антикоагулянты (аценокумарол и фениндион) по эффективности с варфарином сложно, поскольку крупных сравнительных исследований с этими препаратами не проводилось.



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

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 81610.

Книги издательства “Атмосфера”

Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий
(авторы С.К. Терновой, В.Е. Сеницын, Н.В. Гагарина). 144 с., ил.

Монография посвящена новым методам неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза – электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии. Рассматриваются вопросы патоморфологии кальциноза атеросклеротических бляшек, значимость коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца и ряде других заболеваний. Дается обзор инструментальных методов выявления коронарного кальциноза. Подробно рассматривается опыт использования электронно-лучевой и мультиспиральной компьютерной томографии для скрининга атеросклероза в популяции, прогнозирования течения ишемической болезни сердца и оценки эффектов медикаментозных и оперативных вмешательств. Даются рекомендации по оценке результатов скрининга коронарного кальциноза с помощью томографических методов. Рассматриваются вопросы сочетанного применения скрининга кальциноза и неинвазивной коронарной ангиографии с помощью современных методик компьютерной томографии.

Для рентгенологов, специалистов по лучевой диагностике, кардиологов и специалистов по функциональной диагностике.

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить
на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (095) 973-14-16.**