

# Применение современных средств лекарственной тромбопрофилактики

 Е. В. Ройтман

*Научный центр хирургии РАМН*

Образование тромба — одна из самых эволюционно древних защитных реакций организма. Примерно полтора века назад немецкий патолог Рудольф Вирхов обобщил причины образования тромба и сформулировал свою знаменитую триаду: замедление кровотока—нарушение целостности сосудистой стенки—гиперкоагуляция. К сегодняшнему дню наши знания о причинах тромбообразования значительно увеличились. Однако **триада Вирхова** остается неизменной по своей сути, приобретает несколько иные формулировки: нарушение морфологической и функциональной целостности сосудистой стенки—изменение характеристик потока крови—гиперкоагуляция.

Наличие и соотношение этих факторов определяет риск тромбообразования в той или иной клинической ситуации, в которой возможно превращение защитной гемостатической реакции в патологический процесс. Следствием этого становятся тромбозы, которые являются причиной развития инфарктов, инсультов, ишемии органов, нарушений трофики тканей и т.д. По словам академика А.И. Воробьева: “Тромбоз — это гемостазиологическая катастрофа”. **Тромботические осложнения**, прежде всего **тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии**, являются одной из главных причин смерти.

Склонность к патологическому тромбообразованию (тромбофилия) и само развитие тромбоза обусловлены многими факторами — как наследственными, так и приобретенными. Накопленные знания позволя-

ют проводить комплексную профилактику и терапию тромботических осложнений, направленно влияющую на ключевые факторы гемостатического процесса — тромбоциты, фактор Ха и особенно тромбин.

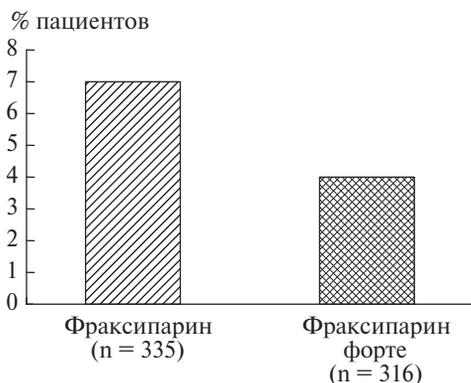
**В арсенале современной тромбопрофилактики основными группами препаратов являются:**

- прямые антикоагулянты (гепарины, гирудины, гликозаминогликаны);
- непрямые антикоагулянты (варфарин и др.);
- прямые ингибиторы фактора Ха (фондапаринукс);
- прямые ингибиторы тромбина;
- тромбоцитарные антиагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты, ингибиторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub>а, синтетические простагландины и др.).

Выбор лекарственных препаратов и использование их в сочетаниях определяется склонностью к образованию артериальных или венозных тромбов, поскольку в первом случае ведущая роль принадлежит тромбоцитам, а во втором — активности и соотношению про- и антикоагулянтных реакций в плазме. Важно, что лечащий врач должен не только знать механизм действия тех или иных лекарственных препаратов, но и уметь выбирать наиболее перспективные из них для конкретной клинической ситуации.

## Прямые антикоагулянты

Обычный, нефракционированный гепарин продолжает использоваться в клинике,



Частота рецидивирующих клинически значимых венозных тромбозов (Charbonnier V.A. et al., 1998).

однако ведущая роль в антитромботической профилактике принадлежит **низкомолекулярным гепаринам (НМГ)**. По современным представлениям, НМГ оптимальны во всех случаях, требующих применения антитромботических средств. Развитие клинической гемостазиологии и фармакологии привело к появлению пролонгированных форм НМГ, таких как **Фраксипарин форте**. Для терапии клинически значимых рецидивирующих тромбозов однократное введение в сутки Фраксипарина форте оказалось не менее эффективным, чем привычное двукратное введение Фраксипарина (рисунок).

Сегодня всё более актуальным становится такой аспект, как удобство применения препарата. Простая схема назначения делает Фраксипарин форте удобным для применения как на дому, так и в стационаре, поскольку доза легко адаптируется в зави-

**Таблица 1.** Дозирование Фраксипарина форте в зависимости от массы тела пациента

Масса тела, кг	Суточная доза, мл	МЕ
60–69	0,6	11400
70–79	0,7	13300
80–89	0,8	15200
90–99	0,9	17000
>100	1,0	19000

симости от массы тела пациента: 0,1 мл на каждые 10 кг массы тела (табл. 1).

Но следует повторить, что выбор конкретного антитромботического препарата во многом определяется клинической ситуацией. Как пример, оценка эффекта тромбопрофилактики у 160 беременных женщин, имевших ранее необъясненную потерю плода, показала, что НМГ более перспективны по сравнению с аспирином в данном случае, поскольку обеспечивают надежную тромбопрофилактику и более высокий вес новорожденных.

Использование любых форм гепаринов сопровождается повышением риска **гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)** и ГИТ с тромбозами. Для НМГ риск этого осложнения крайне мал, однако врач должен знать об этом и учитывать при назначении, особенно длительном, препаратов НМГ. Обследование более 120 больных, проходивших лечение в РНЦХ РАМН с 2002 по 2005 г., показало, что применение НМГ сопровождается появлением антител к комплексу гепарин–тромбоцитарный фактор 4 примерно у каждого третьего пациента. Половину этих случаев составили больные, наименее подверженные риску развития клинических признаков ГИТ за счет толерантности иммунной системы к молекулам гепарина, вторую половину – пациенты, по-видимому, с высокой интенсивностью синтеза и распада иммуноглобулинов.

В случаях высокого риска ГИТ или наличия этого осложнения альтернативой служат **препараты гирудина** или **гликозаминогликаны** – например, рекомбинантный гирудин – лепирудин (первый прямой ингибитор тромбина, одобренный Европейским агентством оценки лекарственных средств и Американским фармкомитетом для лечения ГИТ). Его эффекты были изучены более чем у 7000 пациентов, которым требовалась антикоагулянтная терапия при таких состояниях, как острый коронарный синдром, чрескожная коронарная ангио-

пластика, экстракорпоральное кровообращение и т.д. Три европейских клинических исследования продемонстрировали эффективность и безопасность лепаирудина в профилактике и лечении тромбоза у больных с выявленными антителами к комплексу гепарин–тромбоцитарный фактор 4.

Другой альтернативой гепарину в случаях ГИТ стали **прямые ингибиторы тромбина** (ксимелагатран и его аналоги) или **прямые ингибиторы фактора Ха** (фондапаринукс). Клиническая перспективность этих групп препаратов несомненна, тем не менее исследования их эффективности и возможностей продолжают. Большим их достоинством служит наличие пероральных форм.

### Непрямые антикоагулянты

Пероральным приемом во многом объясняется и успех непрямых (оральных) антикоагулянтов (например, варфарина), применяющихся для профилактики тромбозов уже более 50 лет. **Оральным антикоагулянтам** (ОАК) посвящено исключительно большое число публикаций, утверждены рекомендации по их применению и контролю терапии.

Лечащему врачу крайне важно знать принцип действия таких препаратов: замещение витамина К молекулами производных кумарина приводит к продукции неактивных факторов свертывания крови (т.е. концентрация факторов не изменяется). Другим важным аспектом при использовании варфарина является необходимость четко соблюдать правила контроля терапии, основанные на оценке величины **международного нормализованного отношения** (МНО). Следует обратить внимание на то, что уже более 20 лет для контроля терапии ОАК нигде в мире, кроме как на территории бывшего СССР, **не используется протромбиновый индекс**, поскольку он обладает величиной ошибки около 30%.

Сегодня в России постепенно исчезает из продажи использовавшийся много лет оральным антикоагулянт **фенилин**. Этот

препарат производился в СССР и продолжает выпускаться на тех же фармацевтических предприятиях. По-видимому, некоторые проблемы производства обусловили ряд претензий к фенилину. Основные из них связаны с чистотой препарата и стабильностью его антикоагулянтного эффекта, которая нередко сильно варьирует от партии к партии. Поэтому суточная доза и кратность приема фенилина могут требовать быстрых и значительных изменений даже у одного и того же пациента. Как следствие существенно возрастает риск тромбообразования, что ставит под угрозу здоровье и жизнь больного.

Препараты **варфарина** лишены этих недостатков, поскольку обладают длительным антикоагулянтным действием (не менее 24 ч), что предполагает их однократный прием в сутки. Обучение пациента позволяет добиться приема варфарина в одно и то же время суток, тем самым приводя к стабильности эффекта. Поскольку варфарин сравним по стоимости с фенилином, но при этом обладает рядом очевидных преимуществ, то врачи все чаще выбирают именно варфарин при назначении терапии ОАК.

В связи с этим все чаще возникает вопрос, как перевести пациента, получающего фенилин, на терапию варфарином. Конкретных указаний или алгоритмов в доступных нам отечественных и зарубежных источниках литературы не было найдено. Поэтому в 2002–2005 годах нами было проведено исследование, цель которого состояла в том, чтобы разработать **схему перехода с фенилина на варфарин**, наиболее приемлемую с точки зрения антитромботической безопасности, минимизации токсического эффекта и экономической эффективности.

Нами обследованы пациенты, нуждавшиеся в терапии ОАК после операций протезирования клапанов сердца и реконструктивных операций на аорте. Все пациенты получали фенилин в течение от 3 мес до 1,5 лет после хирургического вмешательства

**Таблица 2.** Динамика МНО при одномоментной отмене фенилина и назначении варфарина

	Дни наблюдения						
	1	2	3	4	5	6	7
МНО: пациент 1	2,81	2,24	1,81	1,52	1,89	2,78	2,76
МНО: пациент 2	2,66	2,20	1,77	1,49	1,99	2,75	2,76
Назначения	Отмена Ф + В 5 мг	В 5 мг	В 5 мг	В 7,5 мг	В 7,5 мг	В 2,5 мг	В 2,5 мг

Обозначения: Ф – фенилин, В – варфарин (средняя суточная доза).

**Таблица 3.** Динамика МНО при использовании схемы 1 перевода пациентов с фенилина на варфарин

	Дни наблюдения								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
МНО (медиана)	2,76	2,80	3,14	3,64	3,92	3,41	3,01	2,70	2,66
Назначения	Ф + В 5 мг	Ф + В 2,5 мг	Ф + В 2,5 мг	В 1,25 мг или пропуск приема	Пропуск приема В	В 1,25 мг	В 1,25 мг	В 2,5 мг	В 2,5 мг

ва. Суточная доза фенилина и кратность его приема в день у всех больных были подобраны и скорректированы таким образом, чтобы величина МНО находилась в пределах целевого терапевтического диапазона для данных категорий больных (в основном 2,0–3,0). В связи с различными причинами (нестабильность эффекта фенилина, отсутствие препарата в аптеках) возникла необходимость перевода пациентов на терапию варфарином.

В практике нам встретились два случая, в которых была произведена одномоментная замена фенилина варфарином (нагрузочная доза 5 мг + дальнейшая корректировка дозы по традиционной схеме начала варфаринотерапии под контролем ежедневного определения МНО). Такой подход привел к резким колебаниям МНО (табл. 2). Уже на 2-й день величины МНО начали быстро снижаться, а на 3-й день оказались меньше нижней границы терапевтического диапазона. Для возвращения значений МНО в целевой диапазон потребовалось еще 4 дня приема высоких доз препарата, а стабилизации МНО удалось достичь только на 7-е сутки. Поскольку антикоагулянтный эффект подвергся рез-

ким колебаниям, использование такого подхода было прекращено по соображениям безопасности для здоровья больных.

В связи с этим было предложено **несколько схем перехода с фенилина на варфарин**.

**Схема 1:** фенилин без снижения суточной дозы в течение 3 дней + одновременное назначение варфарина (нагрузочная доза 5 мг, далее – по 2,5 мг в течение последующих 2 дней), затем полная отмена фенилина под контролем ежедневного определения МНО. Применение данной схемы (n = 4) показало быстрый рост МНО к третьим суткам, по-видимому, в связи с кумуляцией эффектов обоих ОАК (табл. 3). Несмотря на короткое время полужизни фенилина, усиление гипокоагуляции продолжалось в течение последующих 2 сут. Нарастание риска геморрагических осложнений требовало либо снижения суточной дозы варфарина, либо 1–2-дневного пропуска его приема. Для возврата МНО в терапевтический диапазон потребовалось еще 3 сут и вариации дозы варфарина, а устойчивого уровня гипокоагуляции удалось добиться только на 9-е сутки. Использование данной схемы перевода с фенилина на варфарин не сопровождалось геморрагиче-

**Таблица 4.** Динамика МНО при использовании схемы 2 перехода с фенилина на варфарин

	Дни наблюдения						
	1	2	3	4	5	6	7
МНО (медиана)	2,78	2,22	2,20	2,57	2,60	2,60	2,63
АЧТВ (медиана), с	27,2	36	39,8	37,1	33,5	32,5	31,6
Назначения	Отмена Ф + В 5 мг + НМГ	В 5 мг + + НМГ	В 5 мг + + НМГ	В 5 мг	В 5 мг	В 5 мг	В 5 мг

**Таблица 5.** Динамика МНО при использовании схемы 3 перевода пациентов с фенилина на варфарин

	Дни наблюдения						
	1	2	3	4	5	6	7
МНО (медиана)	2,65	2,50	2,34	2,54	2,62	2,71	2,67
Назначения	Ф + В 2,5 мг	Ф (снижение на 25–35%) + + В 5 мг	Ф (снижение на 25–35%) + + В 5 мг	Ф (оставшаяся часть дозы) + + В 5 мг	В 5 мг	В 5 мг	В 5 мг

скими осложнениями или ухудшением самочувствия больных. Однако прогрессирование гипокоагуляции предполагает “наложение” эффектов обоих препаратов, что является угрожающим в отношении развития кровотечений и появления токсических эффектов кумаринов. Поэтому от использования этой схемы было решено отказаться.

**Схема 2** перехода с фенилина на варфарин была предложена на основании рекомендаций по варфаринотерапии у больных, которым требуется инвазивное вмешательство. Пациентам ( $n = 14$ ) отменяли фенилин и в тот же день начинали подбор дозы варфарина по традиционной схеме. Для профилактики тромботических осложнений одновременно назначали НМГ (Фраксипарин по 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки). Динамика МНО и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) представлена в табл. 4. Использование данной схемы не сопровождается резкими колебаниями МНО и тем более его выходом за пределы терапевтического диапазона. Одномоментная отмена фенилина никак не сказывается на общем уровне гипокоагуляции, поскольку использование выбранных доз Фраксипарина вполне

адекватно обеспечивает профилактику возможного тромбообразования. При этом стабилизация эффекта варфарина наступила уже на 4–5-е сутки его приема, что позволило прекратить использование Фраксипарина. Ни тромботических, ни геморрагических осложнений у данных больных не отмечено. На основании клинических данных и динамики лабораторных показателей этот алгоритм можно считать достаточно успешным и безопасным.

Также была предложена **схема 3**:

день 1: контроль МНО – обычная суточная доза фенилина + варфарин 2,5 мг;

день 2: контроль МНО – уменьшение суточной дозы фенилина на 25–35% + варфарин 5 мг;

день 3: контроль МНО – снижение суточной дозы фенилина еще на 25–35% + варфарин (доза в дни 3–5 корректируется в зависимости от МНО);

день 4: контроль МНО – оставшаяся часть суточной дозы фенилина (или полная отмена) + варфарин;

день 5: контроль МНО – варфарин.

При использовании данной схемы ( $n = 80$ ) обращает на себя внимание плавное изменение МНО на фоне манипулирования суточными дозами обоих ОАК (табл. 5).

В первый день приема варфарин еще не участвует в гипокоагуляции, а антитромботический эффект обеспечивается фенилином. Выбор стартовой дозы варфарина в 2,5 (а не 5) мг определялся соображениями риска токсических эффектов при сочетанном применении обоих препаратов. В следующие 2 дня дозу варфарина увеличивали до 5 мг (исходя из МНО), поскольку одновременно происходило постепенное снижение суточной дозы фенилина. В эти сроки требуемый уровень гипокоагуляции поддерживался частично фенилином, частично — начинающим проявлять свой эффект варфарином. На 4-й день пациенты получали расчетную (по МНО) дозу варфарина и оставшуюся часть суточной дозы фенилина для исключения внезапного падения МНО ниже терапевтического диапазона. С этого момента прием фенилина прекращался, и в последующие дни гипокоагуляция обеспечивалась стабильно только варфарином.

В табл. 5 приведены средние статистические данные по группе больных. Однако нам встретились ситуации, в которых на 3-й день МНО оказалось либо ниже терапевтического диапазона (3 человека), либо превышало его (2 человека). При МНО ниже терапевтического диапазона уменьшение суточной дозы фенилина продолжалось (на те же 25–35%), но одновременно увеличивалась доза варфарина в соответствии с установленным в этот день значением МНО. На следующий день пациенты получили оставшуюся часть исходной суточной дозы фенилина и варфарин в дозе, также соответствующей МНО.

В тех же случаях, когда на 3-й день МНО оказалось выше терапевтического диапазона, дозы фенилина и варфарина были уменьшены одновременно. Со следующего дня фенилин отменяли полностью, а уровень гипокоагуляции регулировали только варфарином по значениям МНО.

У всех пяти пациентов терапевтический диапазон МНО был достигнут на 5–6-й

день и стабилизирован на 6–7-е сутки приема варфарина — т.е. не дольше, чем при первичном подборе доз варфарина.

Другими словами, доза фенилина постепенно (на 25–35% в сутки) снижается при любых ситуациях, в которых МНО вышло из терапевтического интервала, а регуляция уровня гипокоагуляции осуществляется только за счет изменения дозы варфарина в соответствии с МНО.

Таким образом, перевод больных с фенилина на варфарин может быть осуществлен за счет временного использования Фраксипарина в лечебно-профилактических дозах с момента отмены фенилина и до момента стабилизации эффекта варфарина. Однако именно последний вариант (с постепенным уменьшением дозы фенилина в течение 3 дней и регуляцией уровня гипокоагуляции только дозой варфарина под контролем МНО) является эффективным и при этом наиболее безопасным с точки зрения влияния на свертывающую систему крови и токсичности ОАК. Трудоемкость данной схемы не выше, чем при обычном подборе суточной дозы варфарина.

### Тромбоцитарные антиагреганты

Тромбоцитарные антиагреганты используют в основном для профилактики артериальных тромбозов. Наиболее давно употребляются препараты **ацетилсалициловой кислоты (АСК)**. Механизм действия, эффекты, достоинства и недостатки этих препаратов хорошо описаны, и тем не менее до сегодняшнего дня не существует единого мнения о том, что препараты АСК исчерпали свои возможности в лечении и профилактике тромбозов даже в виде монотерапии. Однако все чаще АСК используют в комбинациях с антикоагулянтами. Например, Herlitz J. et al. (2004) показали эффективность сочетания **аспирина и варфарина** в профилактике повторных инфарктов миокарда.

Успешно использована комбинация **аспирина и клопидогреля** при атеротромбозе

коронарных артерий. Авторы закономерно отметили центральную роль тромбоцитов в патогенезе артериальных тромбозов и как следствие успешность применения аспирина за счет снижения риска инфаркта миокарда или инсульта примерно на 20% — в сочетании с относительной безопасностью препарата, низкой стоимостью и рентабельностью. Совместное использование аспирина и клопидогреля еще на 20% снизило риск инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Клопидогрель обладает сходным с аспирином профилем безопасности, хотя и существенно более дорогостоящ. Однако более высокое соотношение рентабельности клопидогреля по сравнению с аспирином достаточно выгодно для пациентов высокого риска, а его комбинация с аспирином показана при стентировании.

В другом исследовании одновременно применяли варфарин, аспирин и клопидогрель при чрескожных коронарных вмешательствах (стентировании). Авторы отметили, что у ряда пациентов такая схема становится необходимой, но при этом закономерно связана с повышенным риском геморрагических осложнений.

Современная антиагрегантная терапия во многом основана на препаратах, ингибирующих тромбоцитарные гликопротеиновые рецепторы П<sub>б</sub>/П<sub>3</sub>а и тем самым нарушающих взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном. По своему действию это наиболее мощные препараты. Однако, за исключением клопидогреля, высокая стоимость таких препаратов существенно ограничивает их применение в России.

В заключение следует отметить, что современная антитромботическая терапия — это целый комплекс методов. Успех и надежность защиты больного от тромбозов зависит от эрудированности врача и его желания думать, а не просто использовать готовые схемы. В этом же еще и залог того, что в данной области Россия будет на мировом уровне.

### Рекомендуемая литература

- Charbonnier B.A., Fiessinger J.N., Banga J.D. et al. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group // *Thromb. Haemost.* 1998. V. 79. № 5. P. 897–901.
- Greinacher A. Lepirudin: a bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004. V. 2. № 3. P. 339–357.
- Gris J.C., Mercier E., Quere I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // *Blood.* 2004. V. 103. № 10. P. 3695–3699.
- Herlitz J., Holm J., Peterson M. et al. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study // *Eur. Heart J.* 2004. V. 25. № 3. P. 232–239.
- Ho W.K., Hankey G.J., Eikelboom J.W. Prevention of coronary heart disease with aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, costs and cost-effectiveness // *Expert Opin. Pharmacother.* 2004. V. 5. № 3. P. 493–503.
- Orford J.L., Fasseas P., Melby S. et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation // *Amer. Heart J.* 2004. V. 147. № 3. P. 463–467.