Средства, снижающие свертывание крови раньше предназначались в основном для предотвращения тромбообразования при хирургических вмешательствах и рассасывании образовавшихся тромбов. В дальнейшем их стали широко применять в кардиологической практике для профилактики тромбообразования. Современные противосвертывающие (антитромботические) средства делят на три основные группы.

**I. Антитромбоцитарные средства**
Ацетил салициловая кислота (аспирин)
Дипиридамол (курантил)
Тиклопидин (тиклид)
Клопидогрель (плавикс)
*Ингибиторы рецепторов IIb/IIIа*
Абциксимаб (Рео-Про)
Ламифибан
Интегрилин

**II. Антикоагулянты***Прямые антикоагулянты*
Гепарин
Низкомолекулярные гепарины
Дальтепарин (фрагмин)
Надропарин (фраксипарин)
Эноксапарин (клексан)
Другие гликозаминогликаны
Сулодексид (вессел дуэ ф)

*Прямые ингибиторы тромбина*
Гирудин (лепирудин)

*Непрямые антикоагулянты*
Аценокумарол (синкумар)
Фениндион (фенилин)

**III. Тромболитические средства**
Стрептокиназа (кабикиназа, стрептаза)
Анизоилированный плазминоген-стрептокиназный
активированный комплекс (анистреплаза, АПСАК)
Тканевый активатор плазминогена (алтеплаза, ТАП)

К вспомогательным лекарственным препаратам, назначаемым для предупреждения и лечения тромбозов, относят средства, улучшающие реологические свойства крови (низкомолекулярные декстраны, пентоксифиллин и др.).

# Антитромбоцитарные средства

*Антитромбоцитарные средства - препараты, препятствующие агрегации и адгезии тромбоцитов.*

[Антиагреганты](http://www.prodenas.ru/go.php?name=bme&mtype=z&type=DRUG&sid=1911) ингибируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Снижая поверхностное натяжение мембран эритроцитов, они облегчают их деформирование при прохождении через капилляры и улучшают "текучесть" крови. [Антиагреганты](http://www.prodenas.ru/go.php?name=bme&mtype=z&type=DRUG&sid=1911) способны не только предупрежать агрегацию, но и вызывать дезагрегацию уже агрегированных кровяных пластинок.

Выраженное антиагрегационное действие оказывают нестероидные противовоспалительные препараты, из которых широкое применение в целях профилактики тромбобразования имеет ацетилсалициловая кислота. Такими же свойствами обладают [дипиридамол](http://www.prodenas.ru/go.php?name=bme&mtype=z&type=DRUG&sid=1079), пентоксифилин (трентал). Новым препаратом этой группы является [тиклопидин](http://www.prodenas.ru/go.php?name=bme&mtype=z&type=DRUG&sid=1078) (тиклид).

Ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов (и эритроцитов) оказывают в той или иной степени лекарственные средства разных фармакологических групп (органические нитраты, антагонисты ионов кальция, производные пурина, противогистаминные препараты и др.).

Основные антитромбоцитарные средства:

- ацетилсалициловая кислота (ингибирует циклооксигеназу, а значит, и образование тромбоксана А2 в тромбоцитах);

- дипиридамол (ингибирует фосфодиэстеразу, в результате чего увеличивается содержание аденозина и возникает сосудорасширяющий и антиагрегантный эффект);

- тиклопидин и клопидогрель (блокируют АДФ и препятствуют активации гликопротеиновых комплексов);

- селективные ингибиторы рецепторов GP IIb/IIIa (Рео-Про, интегрилин, ламифибан и др.).

### Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) успешно используется в медицинской практике почти сто лет. В 1953 г. Калган опубликовал первое сообщение о применении аспирина для профилактики и лечения острых форм ИБС, и с тех пор препарат прочно занимает лидирующее место среди антитромботических средств.

**Таблица 1** Препараты для лечения и профилактики тромбозов и тромбоэмболии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тромбоз, тромбоэмболия** | **Заболевание** | **Основные препараты для лечения и профилактики** |
| **Тромболитические средства** | **Прямые антикоагулянты** | **Непрямые антикоагулянты** | **Антитромбоцитарные средства** |
| Коронарных артерий полный | Трансмуральный инфаркт миокарда | Стрептокиназа | Гепарин, НМГ | - | Ацетилсалициловоя кислота |
| Коронарных артерий неполный | Нестабильная стенокардияСубэндокардиальный инфаркт миокарда  | - | Гепарин, НМГ | - | Ацетил салициловая кислота |
| Периферических артерий | Атеросклероз | Стрептокиназа | Гепарин, НМГ | - | Ацетилсалициловая кислота |
| Микрососудов | ДВС-синдром |  | Гепарин со свежезамороженной плазмой |  | Ацетилсалициловая кислота |
| Полостей сердца | Мерцание предсердийПороки сердцаДилатационная кардиомиопатияАневризма сердцаИнфаркт миокарда | - | Гепарин, НМГ | Синкумар | Ацетилсалициловая кислота |
| Глубоких вен | ТГВ | - | Гепарин, НМГ | Синкумар | Ацетилсалициловая кислота |
| Легочной артерии | ТЭЛА | Стрептокиназа | Гепарин, НМГ | Синкумар | Ацетилсалициловая кислота |

*Примечание.* НМГ - низкомолекулярный гепарин [клексан, фрагмин, фраксиларин

В десятках крупных контролируемых исследований (НОТ, ISIS-2, SAPAT и др.) продемонстрирована высокая эффективность применения аспирина у пациентов с ИБС, при нестабильной стенокардии, субэндокардиальном и трансмуральном инфаркте миокарда, проведении ЧТКА, АКШ, установке стентов, при вторичной профилактике ишемических инсультов.

Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана А2, а при использовании больших доз – простациклина. В течение 1 ч после однократного приема внутрь аспирин уменьшает способность тромбоцитов к агрегации. Поскольку зрелые тромбоциты не продуцируют циклооксигеназу, антиагрегантный эффект аспирина сохраняется на протяжении всего времени их существования, т. е. не менее 7-ми дней. Хотя антиагрегантное действие аспирина развивается быстро и отличается продолжительностью, он блокирует только один (связанный с образованием циклооксигеназы) механизм агрегации тромбоцитов.

*Показания.* Аспирин - обязательный компонент вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и оказания экстренной медицинской помощи во всех случаях, когда можно предположить развитие нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. При проведении Чрескожной Транслюминальной Коронарной Ангиопластики, Аорто-Коронарном Шунтировании, установке стентов или искусственных клапанов также показано продолжительное назначение аспирина. Для первичной профилактики применение аспирина целесообразно только у пациентов с высоким риском развития осложнений ИБС.

При стабильном течении ИБС аспирин назначают по 75-125 мг внутрь 1 раз в сутки; при обострении заболевания - по 250-325 мг 1 раз в сутки в этих же дозах препарат назначают при ЧТКА, АКШ, установленных внутрикоронарных стентах.

При оказании экстренной помощи больным с острым коронарным синдромом незамедлительно дают разжевать 325-500 мг аспирина.

Аспирин принимают после еды и запивают большим количеством жидкости.

Для предотвращения ульцерогенного действия используют форму аспирина, растворимую в кишечнике, в частности Аспирин-Кардио, Тромбо-Асс и др. Эти формы аспирина непригодны для оказания экстренной помощи.

При лечении аспирином дополнительные меры контроля без специальных показаний не требуются.

*Побочные эффекты:* кровотечения, аллергические реакции (сыпь, анафилактический шок), бронхоспазм, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в эпигастральной области). Вероятность диспепсических расстройств снижается при назначении аспирина в малых дозах или использовании таблеток, растворяющихся в кишечнике. Прием значительных доз аспирина потенцирует артериальную гипертензию.

*Противопоказано* назначение аспирина при внутреннем кровотечении, эрозивных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, повышенной чувствительности к препарату.

*Примечание.* У некоторых больных чувствительность к антиагрегантному действию аспирина может быть существенно снижена.

### Дипиридамол

**Дипиридамол (курантил)** - ингибитор фосфодиэстеразы; повышает содержание цАМФ и цГМФ в тромбоцитах, обладает сосудорасширяющим и антиагрегантным свойствами.

Как показали исследования (ESPS-1, ESPS-2), по эффективности снижения частоты развития ишемических транзиторных атак, инсультов и летальности при цереброваскулярной патологии курантил близок к аспирину; при совместном их применении результативность лечения повышается.

Напротив, целесообразность назначения курантила в дополнение к аспирину или тиклиду при ЧТКА, АКШ, установке стентов не подтверждается данными многоцентровых исследований (VACS).

При стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий и наличии значительного количества коллатералей курантил может вызвать развитие синдрома обкрадывания.

Курантил назначают внутрь по 75 мг 3-4 раза в сутки. При хорошей переносимости препарата суточную дозу увеличивают до 400 мг.

*Побочные эффекты:* головная боль, головокружение, тошнота, дискомфорт и боли в эпигастральной области, сыпь.

*Противопоказано* назначение курантила при повышенной чувствительности к препарату, остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда.

### Тиклопидин

**Тиклопидин (тиклид)** - производное тиенопиридина; преимущественно подавляет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, снижая количество функционирующих АДФ-рецепторов, и, вероятнее всего, влияет на их рецепторы GP IIb/IIIa, а значит, блокирует агрегацию тромбоцитов на ее конечной стадии.

Терапевтический эффект тиклида развивается на 5-е сутки, поэтому препарат не годится для использования в неотложных ситуациях. Антиагрегантное действие препарата сохраняется в течение 10-ти дней после его отмены.

*Показания:* вторичная профилактика инфаркта миокарда, ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак; хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, профилактика тромбозов сосудистых протезов после АКШ, ЧТКА или установки стентов.

Назначают внутрь по 250 мг 2 раза в сутки во время еды. Для получения быстрого эффекта в 1-2-е сутки тиклид назначают по 1000 мг/сут [Грацианский Н. А., 2000].

*Побочные эффекты:* кровоточивость; агранулоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения; диарея, боль в животе; повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха; сыпь.

*Противопоказания:* геморрагические диатезы; склонность к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагические инсульты); заболевания крови, при которых увеличивается время кровотечения; лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз в анамнезе; повышенная чувствительность к препарату.

В настоящее время на смену тиклиду пришел другой препарат из этой же группы антитромбоцитарных средств - клопидогрель (плавике), значительно более эффективный и безопасный.

### Клопидогрель

**Клопидогрель (плавикс)** - производное тиенопиридина.

Механизм действия плавикса и показания к его назначению те же, что и у тиклида.

Назначают плавикс внутрь по 75 мг 1 раз в сутки (утром). Для получения быстрого эффекта в 1-е сутки рекомендуют прием 300 мг плавикса [Грацианский Н. А., 2000].

По данным крупного контролируемого исследования CAPRIE, плавике снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, предупреждает развитие повторного инфаркта миокарда, ишемического инсульта и эффективен при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей. По результатам этого исследования, плавике оказался даже несколько эффективнее аспирина.

*Побочные эффекты* наблюдаются значительно реже, чем при использовании тиклида.

*Противопоказания* аналогичны таковым у тиклопидина.

### Ингибиторы рецепторов GP IIb/IIIа

На заключительном этапе агрегации тромбоциты соединяются друг с другом через гликопротеиновые (GP) рецепторы IIb/IIIa и фибриноген. Блокада этих рецепторов предупреждает агрегацию тромбоцитов независимо от вызвавшей ее причины.

За рубежом для предотвращения тромбообразования успешно применяют селективные ингибиторы рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa, среди которых наиболее изучены абциксимаб (Рео-Про), ламифибан и интегрилин (в Российской Федерации данные препараты пока не зарегистрированы).

В многоцентровых исследованиях EPIC, EPILOG, CAPTURE выявлена очень высокая эффективность и безопасность использования Рео-Про после ЧТКА и установки стентов. Важно, что положительный результат применения Рео-Про сохранялся на протяжении трех лет (EPIC).

При консервативном лечении нестабильной стенокардии положительные результаты получены при назначении ламифибана (PURSUIT) и интегрилина.

Новые ингибиторы рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa (ксемилофибан, фрадафибан и др.) предназначены для приема внутрь, что существенно расширяет возможности применения этой группы лекарственных средств для профилактики тромбозов.

|  |
| --- |
| АнтикоагулянтыАнтикоагулянты в основном препятствуют образованию нитей фибрина; они препятствуют тромбообразованию, способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, а также воздействию на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.Антикоагулянты делят на 2 группы: а) антикоагулянты прямого - быстрого (кратковременного) действия; 6) антиакоагулянты непрямого - длительного действия. Первые эффективны in vitro и in vivo. Применяют их парентерально. Вторые действую только in vivo и эффективны при приеме внутрь.Прямые антикоагулянтыПрямые антикоагулянты в первую очередь инактивируют тромбин (фактор IIа). *Гепарин* **Гепарин** - естественный прямой антикоагулянт, состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы (средняя молекулярная масса нефракционированного гепарина - около 15 000 дальтон). Гепарин связывается с антитромбином III и образует комплекс, который в первую очередь инактивирует тромбин (фактор IIа). Препарат подавляет также Ха, IXa, VIIa и другие факторы свертывания крови. Длинные (более 18-ти сахарных единиц) цепи с большой (5000-30000 дальтон) молекулярной массой ингибируют как протромбиназу (фактор Ха), так и тромбин (фактор IIа). Ингибирование тромбина (фактора IIа) сопровождается снижением коагуляции, подавлением перехода фибриногена в фибрин и увеличением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Короткие (менее 18-ти сахарных единиц) цепи гликозаминогликанов имеют низкую (до 5400 дальтон) молекулярную массу, преимущественно влияют на фактор Ха и, в меньшей степени, на фактор IIа. У нефракционированного гепарина соотношение активности по влиянию на факторы Ха и IIа составляет 1:1. Комплекс гепарина с антитромбином III стимулирует также выделение из эндотелиальных клеток ингибитора внешнего пути свертывания крови, т.е. блокирует начальный этап тромбообразования. Кроме того, в результате связывания гепарина с клетками эндотелия величина их отрицательного заряда, а значит, и тромборезистентность возрастают. К другим терапевтическим эффектам гепарина следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы - тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, а возможно, и опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное, а активируя липопротеиновую липазу - антиатерогенное действие, в основном уменьшая содержание в крови липопротеидов низкой плотности. Вышеназванные свойства определяют эффективность применения гепарина для профилактики тромбозов и тромбоэмболии, причем для предупреждения тромбообразования достаточно назначения небольших доз препарата подкожно 2-3 раза в сутки. При оказании экстренной медицинской помощи особенно важно, что уже через 8-10 минут после внутривенного введения гепарина развивается выраженная гипокоагуляция. Быстрое антитромботическое действие вместе с другими присущими препарату свойствами (противогипоксическим, болеутоляющим, сосудорасширяющим) обусловливают эффективность применения нефракционированного гепарина в ургентных ситуациях (например, при ТЭЛА). Лечение тромбозов и тромбоэмболии нефракционированным гепарином, напротив, проводить достаточно сложно. Прежде всего это объясняется тем, что гепарин мало влияет на фактор Ха и фактор IIа, если они уже связаны с фибрином или тромбоцитами. Поэтому лечебные дозы гепарина должны быть значительно больше профилактических. Обеспечить постоянное содержание гепарина в плазме непросто, так как биодоступность гепарина невелика и зависит от множества факторов (взаимодействие с белками плазмы, захват клетками эндотелия и макрофагами, активность тромбоцитов и др.). Большое влияние на терапевтическую активность гепарина оказывает содержание в плазме антитромбина III: при высокой концентрации антитромбина III антитромботическая активность гепарина возрастает, при низкой - уменьшается. Поэтому для лечения тромбозов и тромбоэмболии требуется постоянное внутривенное введение гепарина. Длительное применение нефракционированного гепарина приводит к снижению содержания в плазме крови антитромбина III, а значит, и уменьшению антикоагулянтного действия препарата. Уже через 5 суток лечения гепарином возникает опасность развития иммунной тромбоцитопении, потенцирующей тромбообразование. Выделяют раннюю (в первые 2-3-е суток лечения) и позднюю (после 6-ти суток) тромбоцитопению. Ранняя тромбоцитопения обычно выражена умеренно и не грозит осложнениями, поздняя нередко проявляется выраженным и стойким снижением количества тромбоцитов и часть осложняется геморрагиями и тромбозами. Применение нефракционированного гепарина более 1-й-2-х недель чревато возникновением остеопороза. Особенно велик риск его развития во время беременности, у женщин в климактерическом периоде, у пациентов преклонного возраста. Прекращение лечения гепарином может сопровождаться активизацией тромбообразования, вероятность которой особенно велика при остром коронарном синдроме, так как поврежденная поверхность атеросклеротической бляшки высокотромбогенна. При всех имеющихся недостатках положительную роль использования гепарина в предупреждении и лечении тромбозов трудно переоценить. Во-первых, гепарин доступен. Во-вторых, лечение гепарином физиологично и является своего рода заместительной терапией. В-третьих, гепарин незаменим при оказании экстренной помощи. В-четвертых, эффективность и безопасность применения reпарина подтверждены результатами многочисленных контролируемых исследований, а главное - многолетним положительным опытом его широкого использования в клинической практике. Показания к назначению гепарина в клинической практике чрезвычайно разнообразны: - лечение острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии и субэндокардиального инфаркта миокарда); - предупреждение и лечение тромбоэмболических осложнений при трансмуральном инфаркте миокарда (тромбоза левого желудочка, ТГВ и ТЭЛА); - профилактика ТГВ и ТЭЛА после хирургического вмешательства, при длительной иммобилизации или наличии нескольких факторов риска; - лечение ТГВ; - лечение ТЭЛА; - лечение острых артериальных тромбозов; - предупреждение острых тромбозов у больных, находящихся в шоке (негеморрагическом); - предупреждение реокклюзии после ангиопластики; - предупреждение реокклюзии при проведении тромболитической терапии с помощью тканевого активатора плазминогена; - предупреждение возникновения тромбозов и тромбоэмболий при протезировании клапанов сердца; - профилактика развития тромбозов во время беременности; - лечение синдрома ДВС (в I, начале II и в IV стадии); - предупреждение свертывания крови при выполнении гемодиализа или гемофильтрации. *Противопоказания:* - внутреннее кровотечение; - геморрагический диатез; - геморрагический инсульт или хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге, мочеполовых органах, суставах в последние 2 месяца; - неконтролируемая артериальная гипертензия; - варикозное расширение вен пищевода; - тяжелая почечная или печеночная недостаточность. *Побочные эффекты:* гиперкалиемия, иммунная тромбоцитопения (через 2-10 суток от начала лечения). Длительное применение гепарина чревато развитием остеопороза. *Методы контроля.* При применении гепарина для лечения тромбозов необходимо обеспечить постоянное внутривенное введение препарата с подбором скорости вливания по изменению АЧТВ и подсчет исходного количества тромбоцитов с обязательным определением их количества на 6-е и 12-е сутки лечения из-за опасности развития поздней тромбоцитопении. В случае передозировки гепapинa и возникновения кровотечения следует помнить, что период полувыведения препарата составляет всего 90 минут, а антикоагулянтным эффект сохраняется не более 4-6 ч. Антикоагулянтный эффект гепарина устраняют с помощью его антагониста - протамина сульфата (1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД гепарина). Поскольку действие гепарина непродолжительно, уже через 30-60 минут после его введения расчетная доза протамина сульфата составляет 0,5 мг на 100 ЕД гепарина. Для лечения тромбозов и тромбоэмболии внутривенно струйно вводят 5000 ЕД гепарина, после чего переходят на постоянное вливание препарата со скоростью 800-1300 ЕД/ч. При трансмуральном инфаркте миокарда и проведении тромболитической терапии с помощью стрептокиназы гепарин не применяют. В дополнении к стрептокиназе гепарин (по 5000 ЕД 3 раза в сутки или по 10 000-12 500 ЕД 2 раза в сутки) может быть показан при повышенном риске развития тромботических осложнений у больных: - с повторным инфарктом миокарда; - с застойной сердечной недостаточностью или находящихся в шоке; - с аневризмой сердца; - с тромбозом глубоких вен голени; - с тромботическими осложнениями в анамнезе; - с мерцанием предсердий; - с сахарным диабетом; - пожилого и преклонного возраста. Для профилактики развития тромбозов и тромбоэмболии достаточно подкожного введения гепарина по 5000 ЕД через 8 ч. Для лечения тромбофлебита поверхностных вен, постинъекционных флебитов, тромбоза геморроидальных вен гепарин применяют местно в виде мази или геля. Препараты, содержащие гепарин, 2-3 раза в сутки наносят тонким слоем на поврежденные участки и, если это возможно, осторожно втирают. Содержание гепарина в 1 г мази или геля в препаратах разных фирм-производителей неодинаково; например, гель "Лиотон" содержит 1000 ЕД гепарина, гель "Гепатромбин" - 300 ЕД, отечественная гепариновая мазь - 100 ЕД. Низкомолекулярные гепариныНизкомолекулярные гепарины - короткоцепочечные мукополисахариды со средней молекулярной массой 4000-7000 Дальтон. В отличие от нефракционированного, низкомолекулярные гепарины оказывают антитромботическое действие, преимущественно ингибируя фактор Ха, а не IIа. *Примечание.* Лечение начинают с болюсного внутривенного введения 5000 ЕД гепарина. Далее 20 000 ЕД гепарина в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида вливают со скоростью 1280 ЕД/ч (32 мл/ч]. Через 6 ч после начала введения гепарина определение АЧТВ. В зависимости от величины АЧТВ выбирает скорость дальнейшей имфузии гепарина. В указанные сроки повторяют определяют АЧТВ и в зависимости oт eго величины корректируют скорость введения гепарина. Антитромботическая активность низкомолекулярных гепаринов и степень влияния препаратов на свертываемость крови зависят от того, какие полисахариды входят в их состав. Гепарины, состоящие из очень короткие полисахаридных цепей с низкой молекулярной массой, не обладают антитромботической активностью. Препараты, содержащие полисахаридные цепи длиной от 8-ми до 18-ти сахарных единиц, в основном подавляют фактор Ха, т. е. проявляют антитромботическую активность при минимальном риске развития кровотечения. Гепарины, содержащие полисахаридные цепи длиной более 18-ти сахарных единиц с молекулярлой массой более 5400 дальтон преимущественно ингибируют тромбин (фактор IIа) и оказывают антикоагулянтное действие. Биодоступность низкомолекулярных гепаринов достигает 60-90%; при этом их период полувыведения в 2-4 раза превышает таковой у нефракционированного гепарина. Низкомолекулярные гепарины обладают предсказуемым, продолжительным и избирательным действием, поэтому их можно назначать 1-2 раза в сутки, а также непосредственно в пред-и послеоперационном периоде. Благодаря указанным свойствам низкомолекулярных гепаринов значительно облегчается проведение адекватной антитромботической терапии. Вместо постоянного внутривенного введения нефракционированного гепарина, когда требуется обязательный подбор скорости вливания в зависимости от АЧТВ, достаточно двух подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина в сутки. В случае необходимости лечение низкомолекулярными гепаринами может осуществляться не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях. В крупных многоцентровых исследованиях у пациентов с острым коронарным синдромом продемонстрирована безопасность очень длительного (в том числе амбулаторного) применения таких низкомолекулярных гепаринов, как фрагмин (FRIC, FRISC I, FRISC II) и клексан (TIMI 11 b). *Показания* к назначению низкомолекулярных гепаринов в клинической практике: - лечение острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии и субэндокардиального инфаркта миокарда); - профилактика ТГВ и ТЭЛА после хирургического вмешательства, при длительной иммобилизации или наличии нескольких факторов риска; - лечение ТГВ; - предупреждение свертывания крови при проведении гемодиализа или гемофильтрации. Подтверждена эффективность применения низкомолекулярных гепаринов: - для предупреждения реокклюзии после ангиопластика; - для предупреждения развития тромбозов и тромбоэмболий при протезировании клапанов; - для предупреждения и лечения тромбозов и тромбоэмболий (тромбоза левого желудочка, ТГВ, ТЭЛА) при трансмуральном инфаркте миокарда; - для предупреждения и лечения тромбозов при онкологических заболеваниях; - для лечения ТЭЛА; - для лечения нарушений микроциркуляции в почках при нефропатиях; - для профилактики развития тромбозов во время беременности. С осторожностью используют низкомолекулярные гепарины при тяжелом нарушении функции печени и почек, выраженной артериальной гипертензии, ретинопатии, кровоизлиянии в стекловидное тело, после хирургических вмешательств (особенно на головном или спинном мозге), у пациентов пожилого возраста. *Противопоказано* назначение низкомолекулярных гепаринов при понижении свертываемости крови различного генеза эрозивно-язвенном поражении желудочно-кишечного тракта в фазе обострения (особенно с тенденцией к возникновению кровотечения), септическом эндокардите, спинальной или эпидуральной пункции. Травме головного или cпинного мозга, органов зрения, cлуха и хирургических вмешательствах на этих органах; симпатической блокаде, повышенной чувствительности к гепарину. Побочные эффекты: кровотечения, в первые дни лечения возможны умеренная (чаще асимптоматическая) тромбоцитопения, местные или системные аллергические реакции, обратимое повышение активности печеночных ферментов. В области инъекции иногда появляются петехии, покраснение, болезненность или плотные узлы, которые рассасываются самостоятельно, без прекращения лечения. В редких случаях в месте инъекции развивается некроз. *Методы контроля.* Для обеспечения безопасности терапии исходно, на 6-е и 12-е сутки лечения контролируют количество тромбоцитов в периферической крови. При передозировке низкомолекулярных гепаринов и развившемся кровотечении обязательно учитывают время, прошедшее с момента последней инъекции, период полувыведения препарата и его дозу. При необходимости антикоагулянтный эффект низкомолекулярных гепаринов можно нейтрализовать, введя соответствующую дозу протамина сульфата. К наиболее распространенным низкомолекулярным гепаринам, эффективность и безопасность которых проверены временем и подтверждены в крупных многоцентровых исследованиях, относятся эноксапарин (клексан), дальтепарин (фрагмин) и надропарин (фраксипарин). Для профилактики низкомолекулярные гепарины вводят подкожно 1 раз в сутки, для лечения - через 12 ч. Дозу препаратов определяют в зависимости от клинической ситуации и массы тела пациента. При выраженном ожирении расчет дозы низкомолекулярных гепаринов исходя из массы тела может привести к их передозировке [Hirsh J., 1998]. Инъекции низкомолекулярных гепаринов выполняют строго ПОДКОЖНО В передне- или заднелатеральную область брюшной стенки на ypoвнe пояса. Иглу направляют вертикально в толщу кожи, зажатой в складку, которую не расправляют до окончания введения препарата. При нестабильной стенокардии и субэндокардиальном инфаркте миокарда лечение можно начинать с внутривенной инфузии низкомолекулярных гепаринов. Bнутримышечно низкомолекулярные гепарины не вводят. Эноксапарин**Эноксапарин (клексан)** при нестабильной стенокардии и субэндокардиальном инфаркте миокарда первые 3-8 суток вводят подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки. Для лечения ТГВ клексан назначают по 1 мг/кг каждые 12 ч в течение 7-ми-10-ти дней с переходом на непрямые антикоагулянты (синкумар). Введение клексана продолжают, пока не будет достигнут эффект непрямых антикоагулянтов. Для профилактики ТГВ при хирургических вмешательствах с умеренным риском развития тромбоэмболии 20 мг клексана вводят за 2 ч до операции, а затем назначают по 20 мг 1 раз в сутки в течение 7-ми дней. При высоком риске развития тромбоэмболии и в ортопедической практике 40 мг клексана вводят за 12 ч до операции, далее назначают по 40 мг 1 pаз в сутки в течение 10-ти дней. Согласно результатам контролируемых исследований, клексан более эффективно предупреждает развитие ТГВ и ТЭЛА и более обезопасен, чем нефракционированный гепарин в ортопедической [Planes A. et al., 1988] и общей [Gazzaniga G. M. et аl., 1993] хирургии. При передозировке можно использовать протамина сульфат (1 мг протамина нейтрализует 1 мг клексана). Дальтепарин**Дальтепарин (фрагмин)** при нестабильной стенокардии и субэндокардиальном инфаркте миокарда назначают подкожно по 120 МЕ/кг 2 раза в сутки в первые 6 дней заболевания. При трансмуральном nepeднeм инфаркте миокарда использование фрaгмина после проведения тромболитической терапии достоверно и значимо снижает частоту развития тромбоза левого желудочка, но сопровождается повышением риска возникновения геморрагических осложнений (исследование FRAMI). Для лечения ТЭЛА и ТГВ фрагмин, назначаемый по 100 МЕ/кг 2 раза в день подкожно в течение 10-ти суток, так же эффективен, как и нефракционированный гепарин, вводимый постоянно внутривенно с подбором скорости вливания и зависимости от изменения АЧТВ [Meyer G. et аl., 1995]. Для профилактики развития тромбоэмболических осложнений при хирургических операциях фрагмин назнаают подкожно по 2500 ME за 1-2 ч до операции, затем в той же дозе ежедневно утром в течение 5-ти-7-ми дней. При высоком риске развития тромбоэмболий и в ортопедии 5000 ME фрагмина вводят подкожно за 12 ч до операции, затем в той же дозе через 12 ч после операции, далее фрагмин пpимeняют по 5000 ME подкожно утром ежедневно в течение 5-ти-7-ми дней. Для профилактики свертывания крови при длительном (более 4 ч) выполнении гемодиализа (гемофильтрации) внутривенно струйно вливают 30-40 МЕ/кг фрагмина, далее инфузию препарата продолжают со скоростью 10-15 МЕ/(кг х ч). При передозировке в случае необходимости используют протамина сульфат (1 мг протамина нейтрализует 100 ME фрагмина).  |
|  |

|  |
| --- |
|  |
|  |

# Другие гликозаминогликаны

Из этой группы лекарственных средств наиболее изучен сулодексид - препарат, по структуре близкий к гепаринам.

### Сулодексид

Сулодсксид (вессел дуэ ф) - гликозаминогликан, состоящий из гепариноподобной (около 80%) и дерматановой фракций.

За счет низкомолекулярной (гепариноподобной) фракции сулодексид подавляет фактор Ха и, в меньшей степени, IIа, т. е. проявляет преимущественно антитромботическое, а не аитикоагулянтное действие; за счет дерматановой фракции он нормализует состояние эндотелия. Вессел дуэ ф обладает профибринолитическим (способствует увеличению) продукции тканевого активатора плазминогена и снижению содержания его ингибитора) и антиатерогенным (уменьшает содержание липидов низкой и очень низкой плотности в плазме крови) действием.

Основной эффект препарата вессела дуэ ф - ангиопротекторный. Это связано с его высоким тропизмом к эндотелию (в котором концентрация вессела дуэ ф в 20-30 pаз превосходит таковую в других тканях) и с физиологической ролью эндотелиальных гликозаминогликанов.

Поэтому препарат прежде всего показан при заболеваниях периферических сосудов со склонностью к тромбообразованию и при сосудистых осложнениях сахарного диабета. Имеются сведения об эффективности вессела дуэ ф у пациентов с ИБС. В определенной степени обнадеживают результаты, полученные при назначении вессела дуэ ф для вторичной профилактики инфаркта миокарда (IPO V-2).

Больным с инфарктом миокарда вессел дуэ ф назначают в первые 10-20 дней заболевания по 600 ЛЕ (единиц активности по высвобождению липопротеинлипазы, липасемических единиц) 1 раз в сутки внутримышечно, а далее по 250 ЛЕ 2 раза в сутки внутрь на протяжении до 6-12-ти месяцев.

|  |
| --- |
| Прямые ингибиторы тромбинаГирудинГирудин - специфичный ингибитор тромбина, который способен инактивировать тромбин, связанный с фибрином. Гирудин не оказывает выраженного влияния на тромбоциты. Для лечения используют рекомбинантный гирудин или синтетический пептид - гирулог. В исследовании OASIS получены положительные результаты при назначении рекомбинантного гирудина (lepirudin) у больных с острым коронарным синдромом. Эти данные подтвердились в крупном исследовании лепирудина OASIS-2. В Российской Федерации препараты гирудина пока не зарегистрированы. При назначении прямых антикоагулянтов следует учитывать их взаимодействие с другими лекарственными препаратами. *Лекарственные средства, усиливающие дейcmвие прямых антикоагулянтов:* - НПВС; - салицилаты; - глюкокортикоиды; - декстраны. *Лекарственные средства, ослабляющие дeйcmвue прямых антикоагулянтов:* - сердечные гликозиды; - антибиотики тетрациклинового ряда; - антигистаминные препараты. Непрямые антикоагулянтыНепрямые антикоагулянты ингибируют синтез в печени зависимых от витамина К факторов свертывания крови - тромбина, факторов VII, IX, X, эндогенных антикоагулянтных белков С и S. К основным антикоагулянтам непрямого действия относятся производные кумарина (варфарин, аценокумарол) и индандиона (фенилин). В большинстве стран в качестве непрямых антикоагулянтов назначают производные кумарина (варфарин). Во многих контролируемых исследованиях подтверждены эффективность варфарина и (при правильной организации контроля за МНО) его безопасность (SPAF I, SPAF II, WARIS и др.). В России из кумариновых производных пока зарегистрирован лишь аненокумарол, поэтому данный препарат будет рассмотрен более подробно. В настоящем разделе представлен также препарат из группы индандиона фенилин, поскольку его еще широко применяют в нашей стране. *Показания* к назначению непрямых антикоагулянтов - профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий. В кардиологической практике непрямые aнтикоагулянты чаще всего используют у больных с пороками сердца, особенно при мерцании предсердий или при протезировании клапанов, а также для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА. При острых тромбозах непрямые антикоагулянты вначале применяют вместе с гепарином. *Противопоказания* к назначению непрямых антикоагулянтов включают крoвотечения, выраженные нарушения функции печени и почек, неконтролируемую артериальную гипертензию. При назначении непрямых антикоагулянтов следует учитывать, насколько аккуратно пациент способен выполнять указания врача и возможен ли надежный систематический еонтроль за МНО. АценокумаролАценокумарол (синкумар) - производное кумарина. Суточную дозу синкумара принимают за один раз в одно и то же время (лучше в 18.00 - 19.00 ч). В первый день синкумар, как правило, назначают в дозе 4-6 мг; постепенно дозу препарата снижают до поддерживающей (около 2 мг/сут). *Побочные эффекты:* носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожные кровоизлияния, гематурия (в этих случаях уменьшают дозу или отменяют препарат на 2-3 дня), тошнота, рвота, диарея, увеличение активности печеночных трансаминаз, сыпь, алопеция, повышение температуры тела, некроз кожи. *Примечание.* Имеются сообщения о тератогенности и эмбриотоксичности синкумара. При высоком риске развития гематурии ежедневно, а затем 1-2 раза в неделю выполняют исследование мочи. При передозировке синкумара, как правило, достаточно отменить препарат. В более тяжелых случаях назначают витамин К (викасол) внутримышечно по 10 мг 1-2 раза в сутки, внутрь - по 15-30 мг 2 раза в сyтки, что обычно сопровождается нормализацией МНО в течение суток. При выраженном кровотечении показано внутривенное вливание свежезамороженной плазмы. ФениндионФениндион (фенилин) назначать внутрь, в первый день -120-180 мг ЗА 3-4 приема, во второй день - 90-150 мг, затем -по 30-60 мг/сут. *Побочные эффекты:* аллергические реакции и угнетающее действие препарата на кроветворение. Возможно окрашивание ладоней в оранжевый цвет, мочи - в poзoвый, что не опасно и не требует отмены препарата. При назначении непрямых антикоагулянтов следует учитывать их взаимодействие с другими лекарственными препаратами. *Лекарственные средства, усиливающие действие непрямых антикоагулянтов:* - амиодарон; - ацетилсалициловая кислота (аспирин); - НПВС; - клофибрат; - хинидин; - антацидные препараты; - глюкокортикоидные гормоны; - никотиновая кислота; - цефалоспорины; - декстран. *Лекарственные средства, ослабляющий действие непрямых антикоагулянтов:* - барбитураты; - диуретики; - сердечные гликозиды; - спиронолактон; - витамины С и К; - холестирамин. Алкоголь способен как усиливать, так и ослаблять действие непрямых антикоагулянтов.  |
|  |

# Тромболитические средства

Тромболитические средства вызывают разрушение образовавшихся нитей фибрина: они способствуют в основном рассасыванию свежих (еще не подвергшихся организации) тромбов.

Они также делятся на группы прямого и непрямого действия. К первой группе относят вещества, непосредственно влияющие на плазму крови, сгусток нитей фибрина. Они эффективны in vitro и in vivo. Во второй группе находятся активаторы фибринолиза. Они неактивны при непосредственном действии на нити фибрина, но при введении в организм активируют эндогеную фибринолитическую систему крови. Представителем препаратов первой группы является [фибринолизин](http://www.prodenas.ru/go.php?name=bme&mtype=z&type=DRUG&sid=1074). В качестве активаторов фибринолиза (препаратов второй группы) применяют преараты стрептокиназы (белка из бета-гемолитического стрептококка А), в том числе препарат стрептаза (отечественный препарат стрептолиаза, иммобилиованный препарат стрептокиназы стрептодеказа и др.). Основное применение в качестве фибринолитических средств в настоящее время имеют препараты стрептокиназы. Применяют также близкий по действию протеолитический ферент урокиназу.

Тромболитические средства переводят плазминоген из неактивного состояния в активное - плазмин. Плазмин разрушает фибрин.

Hа эффективность тромболитической терапии влияют:

- время начала лечения;

- методика применения препарата;

- качество препарата.

*Основные показания:*

- развивающийся трансмуральный инфаркт миокарда:

- массивная ТЭЛА с тяжелыми расстройствами гемодинамики;

- тромбоз магистральных артерий при отсутствии возможности экстренного хирургического лечения.

### Стрептокиназа

Стрептокиназа (кабикиназа, стрептаза) - белок с молекулярной массой около 50000 дальтон, продуцируемый -гемолитическим стрептококком. При соединении с плазминогеном стрептокиназа образует комплекс, активирующий переход плазминогена В плазмин - протеолитический фермент, растворяющий фибрин.

При трансмуральном инфаркте миокарда 1500 000 ME стрептокиназы вводят внутривенно в течение 30-ти минут.

Доза 1500 000 ME заведомо избыточна и выбрана с учетом того, что в крови у большинства пациентов имеются антитела к стрептококку, которые нейтрализуют часть вводимой стрептокиназы. В последнее время появились сообщения о том, что 750 000 ME стрептокиназы эффективны в той же степени, что и 1 500 000 МE.

При ТЭЛА или артериальной окклюзии назначают 250 000 ME стрептокиназы внутривенно в течение 30-ти минут, а далее со скоростью 100 000 МЕ/ч.

*Методы контроля.* При проведении тромболитической терапии содержание фибриногена уменьшается в 2-3 раза, тромбиновое время увеличивается в 2-4 раза по сравнению с его исходным значением.

*Побочные эффекты:* снижение артериального давления при быстрой инфузии стрептокиназы, аллергические реакции (от подъема температуры тела до анафилактического шока), кровотечения (внутренние, наружные, из мест инъекции).

После лечения титр антител к стрептокиназе долго остается высоким, поэтому ее не рекомендуют назначать повторно в течение ближайших 2-х лет.

### Анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активированный комплекс

Анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активированный комплекс (анистреплаза, АПСАК) активирует образование плазмина и обладает высоким сродством к тромбу. Единственное отличие от стрептокиназы, имеющее практическое значение, - возможность вводить АПСАК внутривенно струйно.

### Тканевый активатор плазминогена

Тканевый активатор плазминогена (альтеплаза, ТАП) - сериновая протеаза, обладающая высоким сродством к фибрину, в силу чего препарат преимущественно действует на плазминоген, связанный с фибрином, т. е. на тромб.

При инфаркте миокарда ТАП назначают по разным схемам, но вместе с гепарином.

*Побочные эффекты:* кровоизлияния, тромбоцитопеиия, анафилактические реакции, лихорадка, сыпь, тошнота, артериальная гипотензия, одышка.

При возникновении кровотечения для нейтрализации действия ТАП вводят внутривенно неспецифический ингибитор сериновых протеаз - апротипин (трасилол, котрикал, гордокс).

# Средства, улучшающие реологические свойства крови

### Реополиглюкин

Реополиглюкин - низкомолекулярный декстран; улучшает реологические свойства крови, уменьшает ее вязкость, снижает агрегацию форменных элементов, способствует току жидкости из тканей в сосудистое русло, улучшает кровоток в капиллярах, оказывает дезинтоксикационное действие.

Реополиглюкин вводят и внутривенно в дозе 5-10 мл/(кг х сут). Максимальная суточная доза - 20 мл/кг.

При хирургических вмешательствах: в день операции -до 10 мл/кг, а в последующие 2-3 дня - по 500 мл/сут.

Если планируется переливание крови, необходимо определить ее группу до вливания реополиглюкина.

*Побочные эффекты:* аллергические реакции.

*Противопоказано* назначение реополиглюкина при геморрагическом диатезе, тромбоцитопении, в случаях, когда опасно проведение инфузионной терапии (тяжелая почечная или сердечная недостаточность), при индивидуальной непереносимости.

### Пентоксифиллин

Пентоксифиллин (трентал) - производное метилксантна, нормализует реологические свойства крови, сосудистый тонус, микроциркуляцию. В значительной степени эти эффекты обусловлены тем, что трентал угнетает активность фосфодиэстеразы, за счет чего происходит накопление цАМФ в форменных элементах крови и сосудистой стенке.

Трентал уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает агрегацию эритроцитов и увеличивает их способность к деформации, подавляет активность и адгезию нейтрофилов, снижает концентрацию фибриногена в плазме, вязкость крови, oбpaзование свободных радикалов и воспалительных нитокинов. Поэтому трентал используют при широком спектре заболеваний с нарушением текучести крови и микроциркуляции.

В контролируемых исследованиях подтверждены эффективность и безопасность лечения трепталом при периферической окклюзионной артериопатии [Lindgarde F. et al., 1995], сосудистых расстройствах у пациентов с сахарным диабетом, поражении церебральных сосудов (транзиторные ишемические атаки, последствия инсульта, хроническая цереброваскулярная недостаточность). Препарат также эффективен для профилактики реокклюзии после операции на сосудах.

Внутривенно трентал вводят в дозе 300 мг медленно (суточная доза до 1200 мг).

Внутрь препарат назначают по 400 мг 2-3 раза в сутки во время еды, как правило, длительно (не менее 2-х месяцев).

Трентал с осторожностью используют при артериальной гипотензии, язвенной болезни, тяжелом атеросклеротическом поражении церебральных или коронарных артерий, аритмиях, сердечной и почечной недостаточности, при повышенном риске развития кровотечений. Необходимо учитывать, что трентал потенцирует действие тромболитических средств, гепарина, гипотензивных и противодиабетических препаратов.

*Побочные эффекты:* чувство жара, тошнота, диарея, тяжесть в эпигастральной области, головная боль, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, отек Квнике), кровотечения.

*Противопоказано* назначение трентала при остром инфаркте миокарда, массивном кровотечении, кровоизлиянии в головной мозг или сетчатку глаза, при беременности, повышенной чувствительности к препарату.

Таким образом, результаты крупных многоцентровых исследований и длительное применение в клинической практике позволяют выделить несколько наиболее эффективных и безопасных антитромботических препаратов. Прежде всего к ним относятся аспирин, нефракционированный гепарин, стрептокиназа, синкумар. Из относительно новых и доступных лекарственных средств особого внимания заслуживают клексан и плавикс.