

Н. А. Золотарьова, Нассер Алі Шейх Мухаммед

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАРИНОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

Одеський державний медичний університет

У розвитку і прогресуванні гострого коронарного синдрому (ГКС), незалежно від тяжкості його проявів, провідна роль належить внутрішньосудинному тромбозу артерій серця [10; 11]. Застосування гепарину (Г) дозволяє зупинити цей процес [7]. Нефракціонований Г відомий понад 80 років [32]. Механізм його дії добре вивчений і полягає в здатності непрямого інгібування тромбіну, що каталізує процес перетворення фібриногену на фібрин [32]. Для антикоагулянтної активності Г необхідний кофактор [33], який Abildgaard (1968) назвав анти-тромбіном III (АТ III). АТ III синтезується в печінці і циркулює в плазмі крові. Наприкінці 70-х років описаний механізм взаємодії між Г і АТ III [44]. За допомогою специфічного пентасахаридного ланцюга Г зв'язується з АТ III, спричинюючи його конформаційні зміни. В результаті АТ III легко з'єднується з активним тромбіном, протеазами (фактори IXa, Xa, XIa, XIIa згортання, калікреїн і плазмін), що приводить до практично негайного утворення біологічно інертного фермент-інгібіторного комплексу. З найбільшою ефективністю нефракціонований Г каталізує інактивацію тромбіну (фактор IIa), факторів згортання IXa, Ia. У присутності Г інактивація тромбіну прискорюється приблизно в 1000 разів [25; 43].

Крім антикоагулянтної дії Г, не менш важливий його антиатерогенний ефект при тривалому застосуванні за рахунок гіполіпідемічного впливу [3], тобто зниження вмісту холе-

стерину, тригліцеридів. Це пов'язано з активацією ферменту ліпопротеїдліпази, функція якої полягає в очищенні від постабсорбційної ліпемії. При цьому відбувається розпад хіломікронів і ліпопротеїнів низької щільності з утворенням вільних жирних кислот і ліпопротеїнів дуже високої щільності [3; 6; 16].

Гепарин не тільки активує ліпопротеїдну ліпазу, але і бере участь у її синтезі. Комплекс гепарин — ліпопротеїдна ліпаза функціонує біля самого ендотелію або близько від нього в дрібних кров'яних судинах.

Вивільнювані при перетворенні великих ліпідних частинок низької щільності в ліпідні частинки високої щільності жирні кислоти проникають через ендотеліум у тканини [3; 6].

Доведено, що дія ліпопротеїдної ліпази спрямована не на один, а на кілька субстратів. Крім гіполіпідемічної дії Г, пригнічуючи проліферацію і міграцію гладком'язових клітин, також може сповільнити прогресування атеросклеротичних змін [3; 6].

Неабияку важливу роль при лікуванні ГКС відіграє властивість Г справляти судинорозширювальну дію, зокрема на вінцеві артерії серця, судини нирок, знижувати артеріальний тиск [31]. Висловлюється думка, що даний ефект пов'язаний з антагонізмом Г до адреналіну та серотоніну, а також з дією Г на судиноруховий центр [9; 31].

Таким чином, Г бере участь у регуляції судинного тонуусу, хоча слід зазначити, що зниження артеріального тиску ви-

являється лише у разі його підвищення [3; 6].

За даними Л. Т. Малої та співавторів (1977), Г поліпшує мікроциркуляцію [5]. Під впливом Г зростає артеріовенозна різниця за киснем, що свідчить про підвищення утилізації тканинами кисню. Збільшується швидкість надходження кисню з крові в тканини, а також максимальне напруження кисню в тканинах при кисневому навантаженні. Існує думка, що вплив Г на кисневий баланс зумовлений, по-перше, поліпшенням доставки кисню з крові в тканини і, по-друге, зниженням споживання кисню. Вказана властивість Г сприяє нормалізації показників трофічної функції капіляро-сполучнотканинних структур [3; 6].

Незважаючи на вищезазначену значущість застосування Г, зокрема при нестабільній стенокардії (НС), до 1981 р. існувало єдине контрольоване дослідження [35], що продемонструвало ефективність Г у хворих з НС у профілактиці розвитку інфаркту міокарда (ІМ) [20; 40]. Сьогодні відомі результати двох великих проспективних, рандомізованих досліджень, виконаних групою П. Теру в Канаді в 1988 і 1989 рр. [36; 38], які переконливо продемонстрували ефективність призначення Г при лікуванні хворих із ІМ, у разі рефрактерної до лікування стенокардії, а також для зниження смертності від кардіальних причин [12].

Слід особливо наголосити, що ефективність Г при НС доведена лише для внутрішньовенного способу введення



препарату дозами, що збільшують показник активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ) у 1,5–2,5 разу від вихідного [30]. Ефективність підшкірного введення Г у хворих з НС не можна вважати доведеною, тому що лише в одному дослідженні SESAIR [30] були продемонстровані схожі ефекти при внутрішньовенному і підшкірному способах введення Г. Однак дизайн цього дослідження відрізнявся від згаданих вище і передбачав вивчення впливу Г на частоту виникнення ішемії міокарда через 2 доби від моменту надходження в стаціонар, протягом яких хворі одержували аспірин і антиангінальні препарати. Як внутрішньовенний, так і підшкірний способи введення Г сприяли зниженню кількості нападів стенокардії за добу, відповідно на 91 і 86 %, а також зменшували кількість епізодів німої ішемії: відповідно на 56 і 46 % у хворих з НС [37].

У великих контрольованих дослідженнях установлено, що застосування стандартного Г і аспірину дозволяє значною мірою запобігати розвитку ГІМ у хворих із НС, особливо при комбінованому застосуванні препаратів [13; 29; 34; 37]. Так, P. Theroux і співавтори (1993) довели, що загальна частота випадків смерті і нефатального ІМ зменшується на 93 % при лікуванні Г у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії і на 71 % — при лікуванні аспірином (по 325 мг двічі на добу) порівняно з такою у хворих, що не одержували цих препаратів. Подібні результати отримані цими авторами в іншому дослідженні, що включало більшу кількість хворих із НС [38; 43].

Інша група дослідників [37] вивчала ефективність Г і аспірину в 796 хворих з ГКС. Після п'яти днів терапії загальна кількість випадків смерті і нефатального ІМ із зубцем Q вірогідно зменшилася на 57 % у групі хворих, що одержували

аспірин по 75 мг/добу, і не змінилася в групі хворих, що одержували переривчасту внутрішньовенну інфузію Г під контролем АЧТЧ, який підтримували на рівні 1,5–2,5 разу вище вихідного. При комбінованій терапії Г і аспірином відмічено найбільш значне зниження (на 75 %) кількості випадків смерті та нефатального ІМ. Поряд із безсумнівно важливими властивостями нефракціонованого Г тривале його застосування призводить до розвитку побічних явищ, таких як тромбоцитопенія з подальшим гепарин-індукованим тромбозом, а також остеопороз, збільшення споживання АТ ІІІ. Крім того, він характеризується низькою біодоступністю, зумовленою гетерогенністю молекулярної маси і структурою молекули Г, низькою ефективністю в інгібуванні тромбіну, зв'язаного з фібрином, а отже, і в обмеженні росту тромбу, труднощами в підборі індивідуальної дози, чутливість до якої варіює в широких межах, особливо за природженого або набутого дефіциту АТ ІІІ. Істотно утруднюють лікування геморагічні ускладнення, що нерідко виникають, пов'язані зі здатністю Г інгібувати активність і утворення тромбіну, підсилювати фібриноліз і порушувати взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою, яка перешкоджає утворенню згустка. І, нарешті, застосування стандартного Г потребує регулярного лабораторного контролю внаслідок нерівномірного антикоагулянтного ефекту, чим обмежує застосування Г лише гострою стадією захворювання [8].

Наявність перерахованих небажаних властивостей у стандартного, або нефракціонованого, Г поставило перед дослідниками завдання одержання антикоагулянтів нового покоління. Такими препаратами стали синтезовані з нефракціонованого Г низькомолекулярні Г (НМГ).

Препарати НМГ отримані шляхом деполімеризації стандартного Г, при цьому до НМГ належать фракції або фрагменти з молекулярною масою від 2,5 до 6,5 кД. Зменшення розмірів молекул Г позначилося на фармакокінетиці й антикоагулянтних властивостях препаратів [26], оскільки здатність Г каталізувати інактивацію тромбіну АТ ІІІ зменшується зі зниженням молекулярної маси, тимчасом як швидкість інгібування фактора Ха зростає [32; 41], що відрізняє НМГ від Г, який справляє антикоагулянтну дію шляхом гальмування утворення тромбіну. Однак і НМГ гальмують утворення деякої кількості тромбіну, що пов'язують із наявністю в них полісахаридних фрагментів з молекулярною масою вище 5400 кД [41]. У вмісті останніх і полягає основна розбіжність між НМГ різного виробництва; НМГ має більшу біодоступність, ніж стандартний (відповідно майже 100 і 30 %) [24]. Час напіввиведення також у 2–4 рази триваліший. Для нього характерна низька швидкість зв'язування з білками, що забезпечує високу стабільність антикоагулянтної відповіді на введenu дозу препарату. Це дозволяє вводити стандартну дозу 1–2 рази на добу [44].

Деякою мірою антикоагулянтний ефект НМГ пов'язаний також з вивільненням інгібітора тканинного активатора. В експериментах на тваринах було доведено, що НМГ виявляв однакову з Г ефективність у лікуванні венозного тромбозу, спричинюючи менше геморагічних ускладнень. Водночас при артеріальному тромбозі порівняльні дані про ефективність Г і НМГ більш суперечливі [14; 15].

Позитивний ефект НМГ у клініці може бути також зумовлений наявністю в них проти-запальних і протипроліферативних властивостей. Для них менш характерний, ніж для



звичайного Г, розвиток остеопорозу [41].

Таким чином, НМГ порівняно зі стандартним Г мають меншу антикоагулянтну активність, під якою розуміють здатність антикоагулянтів подовжувати час згортання плазми крові в системі орієнтувальних тестів АЧТЧ і тромбопластинового часу. У зв'язку з незначним впливом НМГ на показники часу згортання крові немає необхідності в організації контролю за ними у процесі лікування [24].

В останні роки з'явилися окремі роботи, які демонструють сприятливий ефект НМГ у хворих із ГКС. Так, Е. Gurfinkel і співавтори (1995) вивчали застосування НМГ фраксипарину в 219 хворих із НС; вони підтвердили, що НМГ можуть зменшувати загальну кількість випадків розвитку нефатального ІМ і смерті. Пацієнти в цьому дослідженні були розподілені на три групи: група А одержувала аспірин 200 мг/добу, група В — аспірин 200 мг/добу + стандартний Г 5000 МО болюсом, потім 400 МО/кг на добу, група С — аспірин 200 мг/добу + 214 МО/кг анти-Ха (фраксипарину) підшкірно двічі на день. Тривалість антикоагулянтної терапії в групах В і С дорівнювала 5–7 днів. Найкращі результати при цьому було отримано в групі С. Так, ангінозні напади відновилися в 37, 44 і 21 % випадків відповідно в групах А, В і С; нефатальний ІМ у групі А виник у 7 пацієнтів, у групі В — у 4 і в групі С — у жодного. Тільки в групі В було зафіксовано дві великі кровотечі. Епізоди безбольової ішемії міокарда в досліджуваних групах були зафіксовані відповідно в 38, 41 і 25 % випадків. Тривалість перебування в стаціонарі також була меншою в групі С. Це дослідження продемонструвало, що лікування аспірином і фраксипарином у гострій фазі НС було ефективніше, ніж одним аспірином або аспірином і стандартним Г [21].

В іншому багатоцентровому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні [19] за участі 1506 пацієнтів з ГКС (НС та ІМ без зубця Q) хворим призначали НМГ фраксипарин по 120 МО/кг (максимально 10 000 МО) підшкірно двічі на день протягом перших 5–8 днів, а потім 7500 МО підшкірно однократно протягом 35–45 днів або плацебо. Усі пацієнти одержували аспірин та іншу антиангінальну терапію. У цьому дослідженні показано, що кількість випадків розвитку нефатального ІМ або смерті була нижче в групі, що одержувала фраксипарин (дальтепарин), порівняно з групою плацебо, становлячи в перші 6 днів відповідно 1,8 і 4,8 % ($P > 0,001$). Протягом тривалого періоду лікування (35–45 днів) частота розвитку летальних результатів, ІМ і необхідність у реваскуляризації були також менше приблизно на 50 % (10,3 і 5,4 %; $P > 0,001$).

Існують роботи, що свідчать про повторне формування гіперкоагуляційного ефекту після відміни Г у хворих з ішемічною хворобою серця і навіть у хворих з ІМ після проведення тромболізу [1], також широко відомо, що переривання введення нефракціонованого Г [23; 39], НМГ [17; 27], прямих інгібіторів тромбіну [43] може спричинити клінічно значущі рикошетні реакції. Існують також повідомлення про збереження синдрому підвищеної в'язкості крові на 28-му добу [4].

Поряд з цим відомо, що високомолекулярні і низькомолекулярні Г мають обмежені терміни застосування і не можуть використовуватися нескінченно довго.

Таким чином, провідна роль внутрішньоартеріального тромболізу в генезі ГКС диктує необхідність застосування прямих антикоагулянтів. Препаратами вибору є НМГ через досить високу ефективність, простоту застосування (1–2 рази

на добу підшкірно), відсутність необхідності частого лабораторного контролю, низьку частоту розвитку кровотеч, у тому числі і при використанні порівняно високих доз, що рекомендуються для застосування у хворих із ГКС [18; 42; 43].

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. К. О достижениях и перспективах антитромболитической терапии острого инфаркта миокарда // Здоровье Украины. — 2003. — № 19 (80). — С. 10-11.
2. Низкомолекулярные гепарины: механизм действия, фармакология, клиническое применение / Г. Б. Башкаков, Т. М. Калишевская, М. Т. Голубева, М. Е. Соловьева // Эксперимент. и клин. фармакология. — 1993. — № 4. — С. 66-76.
3. Грицук А. И. Клиническое применение гепарина. — К.: Здоров'я, 1981. — 208 с.
4. Малая Л. Т., Дымун Я. В. Гемостаз и острые коронарные синдромы — от фундаментальных исследований к клинической практике // Кровообращение и гемостаз. — 2003. — № 1. — С. 26-32.
5. Малая Л. Т., Микляев И. Ю., Кравчун П. Г. Микроциркуляция в кардиологии. — Харьков: Вища шк., 1977. — 231 с.
6. Медведев В. В. Эндоксапарин и острый коронарный синдром: Метод. рекомендации. — Запорожье, 2001. — 23 с.
7. Исследование антикоагулянтной активности низкомолекулярных сульфатов хитозана / Г. Е. Банникова, П. П. Столбукиева, Н. Т. Митихова и др. // Тромбозы в клинической практике: профилактика, диагностика, лечение: Материалы 1-й Укр. конф. с междунар. участием (Киев, 2004). — К.: ИПЦ АЛКОН НАНУ, 2004. — 244 с. (Приложение к журналу «Кровообращение и гемостаз»). — С. 59-61.
8. Панченко Е. Г., Добровольский А. Б. Возможности диагностики нарушенной гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1996. — № 5. — С. 4-9.
9. Чазов Е. И., Лакин К. М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. — М.: Медицина, 1977. — 311 с.
10. Гіперкоагуляційні та проти-коагуляційні властивості крові у хворих на ІХС / Н. Д. Чухрієнко, О. Е. Козлова, Б. Ю. Кисельов та ін. // Тромбозы в клинической практике: профилактика, диагностика, лечение: Материалы 1-й Укр. конф. с междунар. участием (Киев, 2004). —



- К.: ИПЦ АЛКОН НАНУ, 2004. — 244 с. (Приложение к журналу «Кровообращение и гемостаз»). — С. 227-228.
11. Яковцова А. Ф., Гаргин В. В. Значение тромбоза коронарных артерий в танатогенезе ИБС. — Там же. — С. 239-240.
 12. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // *Brit. Med. J.* — 1994. — Vol. 308. — P. 81-106.
 13. *Prospective evaluation of a prostacyclin-sparing aspirin formulation and heparin/warfarin in aspirin users with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction at rest* / M. Cohen, G. Parry, P. C. Adams et al. // *Europ. Heart J.* — 1994. — Vol. 15. — P. 1196-1203.
 14. *A metaanalysis comparing low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism for examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency* / L. R. Dolovich, J. S. Ginsberg, J. D. Douketis et al. // *Arch. Inter. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 181-188.
 15. *Edmondson R. A., Cohen A. T., Das S. K.* Low molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamol after femoropopliteal bypass grafting // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344. — P. 914-918.
 16. *Engelborg H.* Heparin. Metabolism. Physiology and Clinical Application. — Springfield; Charles Thomas, 1963.
 17. *Low-molecular-weight heparin reduces the generation and activity of thrombin in unstable coronary artery disease* / M. Ernoffsson, F. Strekerud, H. Toos et al. // *Throm. Haemost.* — 1998. — Vol. 79. — P. 491-494.
 18. *Low-molecular-weight heparin: pharmacological profile and product differentiation* / J. Fareed, W. Jesek, D. Hoppersteadt et al. // *Amer. J. Cardiology.* — 1998. — Vol. 82. — P. 3L-10L.
 19. *FRISC study group.* Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 561-568.
 20. *The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes* / V. Fuster, L. Badimon, J. J. Badimon, J. Chesebrough // *New Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 242-250.
 21. *Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia* / E. P. Gurfinkel, E. J. Manos, R. J. Mejail et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 313-318.
 22. *Evidence for a rebound coagulation phenomenon after cessation of a 4-hour infusion of a specific thrombin inhibitor in patients with unstable angina pectoris* / H. K. Gold, F. W. Torres, H. D. Garabedian et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.* — 1993. — Vol. 21. — P. 1039-1047.
 23. *Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with ACS / C. B. Granger, J. M. Miller, E. G. Bovill et al.* // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 1929-1935.
 24. *Hirsh J., Levene M. N.* Low molecular weight heparin // *J. Am. Sol. Hematol.* — 1992. — Vol. 79. — P. 1-17.
 25. *Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanism of action, dosing, considerations, monitoring, efficacy, and safety* / J. Hirsh, T. E. Warkentin, R. Raschke et al. // *Chet.* — 1998. — Vol. 114. — P. 489S-510S.
 26. *Hurst R., Hennessey P.* Preparative counter current chromatography for isolation of charge density fractionated heparin // *Prep. Biochem.* — 1982. — Vol. 12. — P. 275-288.
 27. *Fragmin in unstable coronary artery disease study: comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated acutely and with placebo for 6 week in the management of unstable coronary artery disease* / W. Klein, A. Buchwald, S. E. Hillis et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 61-68.
 28. *Structure of antithrombin-binding site in heparin* / U. Lindahl, G. Backstrom, M. Hook et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1979. — Vol. 76. — P. 3198-3202.
 29. *Moise A., Roos M.* Aspirin versus heparin in the acute phase of unstable angina // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 1107.
 30. *Randomised comparison of subcutaneous heparin, intravenous heparin and aspirin in unstable angina* / G. G. Neri Serneri, P. A. Modesti, G. F. Gensini et al. // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1201-1204.
 31. *Perlick E.* Antikoagulantien. — Leipzig: Thieme, 1964.
 32. *Rosenberg R. D., Bauer K. A.* The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism // In: Colman R. W., Hirsh J., Marder V. J., Salzman E. W., eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* — 3rd ed. — Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co, 1994. — P. 837-860.
 33. *Rosenberg R. D., Lam L.* Correlation between structure and function of heparin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1979. — Vol. 76. — P. 1218-1222.
 34. *Randomized comparison of subcutaneous heparin, and aspirin in unstable angina* / G. G. N. Serneri, P. A. Modesti, G. F. Gensini et al. // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1201-1204.
 35. *Telford A. M., Wilson Ch.* Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome // *Lancet.* — 1981. — June 6. — P. 1225-1228.
 36. *Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina* / P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319. — P. 1105-1111.
 37. *The RISC Group* // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 827-830.
 38. *Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina* / P. Theroux, D. Waters, S. Qiu et al. // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88. — P. 2045-2048.
 39. *Reactivation in unstable angina after the discontinuation of heparin* / P. Theroux, D. Waters, J. Lum et al. // *New Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 141-145.
 40. *Theroux P., Fuster V.* Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. — 1998. — Vol. 97. — P. 1195-1206.
 41. *Wallentin L.* Low molecular weight heparins: a valuable tool in the treatment of acute coronary syndromes // *Europ. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 1470-1476.
 42. *Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin* / T. E. Warkentin, M. N. Levina, J. Hirsh et al. // *New Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1330-1335.
 43. *Weitz J. I.* Low-molecular-weight heparins // *New Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 689-698.
 44. *Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation.* OASIS (Organization to assess Strategies for ischemic Syndromes) Registry investigators / S. Yusuf, M. Flather, J. Pogue et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 507-514.

