

Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Высокая частота осложнений при назначении нефракционированного гепарина (НФГ) послужила причиной поиска новых средств, имеющих более благоприятный спектр переносимости. Достойной альтернативой стали низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые получают в результате химической или ферментативной деполимеризации НФГ, выделяемого из слизистой оболочки кишки свиней.

НМГ состоят из смеси полисахаридов низкой молекулярной массы, которая колеблется в пределах от 1000 до 10 тыс. Да и составляет в среднем 4000–6000 Да (молекулярная масса НФГ составляет 12–16 тыс. Да). На практике используют в основном дальтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия, которые имеют наиболее широкий спектр показаний [1].

Механизм влияния на факторы свертывания крови НМГ и НФГ, в принципе, сходен, однако имеются и ключевые отличия. НМГ сильнее влияют на фактор Ха, чем на фактор IIa (тромбин), что дает более выраженное подавление образования тромбина: инактивация одной молекулы фактора Ха может предотвратить синтез примерно 50 молекул фактора IIa. НМГ угнетают высвобождение фактора Виллебранда, что предотвращает его острофазное увеличение. НМГ сильнее влияют на высвобождение ингибитора активатора плазминогена, что расширяет комплексное антитромботическое действие [2]. НМГ меньше связываются с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором IV, поэтому вероятность развития аутоиммунной тромбоцитопении становится ниже. НМГ слабее влияют на проницаемость сосудов, с чем связано меньшее число кровотечений при их использовании. При применении НМГ реже отмечается развитие остеопороза за счет меньшего связывания препаратов с остеобластами, что имеет особое значение при применении у лиц старших возрастных групп [3].

После внутривенного введения НМГ действие начинается немедленно, максимальная анти-Ха- и анти-IIa-активность в плазме крови достигается примерно через 5 минут. В зависимости от препарата и дозы, повышенная анти-Ха-активность может сохраняться в течение 5–8 часов; анти-IIa-активность исчезает быстрее – за 2–4 часа. Внутривенное введение возможно с целью достижения немедленного антитромботического эффекта (тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, острый инфаркт миокарда) [4].

При подкожном введении биодоступность НМГ составляет 90 % и более и превышает таковую у НФГ. Максимальная анти-Ха-активность в плазме крови достигается через 3–4 часа и сохраняется повышенной 12 часов и более. Внутримышечное введение НМГ, как и обычного гепарина, противопоказано [5].

Профилактика и лечение глубоких венозных тромбозов и эмболий как в общетерапевтической, так и в хирургической практике остается центральным показанием к применению НМГ и сомнений на сегодняшний день не вызывает, однако оставляет желать лучшего по частоте применения у определенных групп пациентов. Дополнительно в пользу повседневной практики использования НМГ говорит одно из последних исследований амбулаторных больных с острым венозным тромбозом, принимавших надропарин, которое показало, что препарат эффективен у 95 % пациентов с данной нозологией [6]. К тому же, недавно проведенный анализ сравнительных испытаний эффективности и безопасности НМГ и НФГ за 1980–2004 гг. подтвердил, что назначение именно НМГ наиболее благоприятно после операций на органах брюшной полости и ассоциируется с наименьшим числом осложнений фармакотерапии, в т. ч. кровотечений [7]. Подобной доказательной базой обладают далеко не все применяемые препараты.

Более того, потенциал НМГ высок у пациентов с колоректальным раком (как и злокачественными заболеваниями других локализаций). Этих больных относят в группу повышенного риска венозного тромбоза и его последствий, что объясняется свойствами самой опухоли, а также лучевой и химиотерапией, постоянной катетеризацией вен, оперативными

вмешательствами. Несмотря на то что тромбозмболические осложнения остаются ощутимым звеном в структуре смертности больных раком, это состояние зачастую оказывается не вовремя диагностированным и нелеченым. Накопленные данные свидетельствуют в пользу широкого применения НМГ в онкологии в качестве вторичной профилактики тромбозмболий, что достоверно повышает выживаемость больных [8].

Выбор оптимального препарата и тромбозпрофилактического режима дозирования НМГ остается предметом дискуссии. С целью дополнительного анализа данного вопроса было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнили эффективность надропарина в дозе 2850 анти-Ха IU (0,3 мл) и эноксапарина в дозе 4000 анти-Ха IU (40 мг) для предупреждения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и его осложнений после операций по поводу колоректального рака у 1288 больных. Пациенты, перенесшие резекцию аденокарциномы толстой кишки, получали один из названных препаратов в течение 9 ± 2 дней. По окончании терапии были получены следующие результаты: венозный тромбоз выявили у 15,9 % пациентов группы надропарина и 12,6 % в группе эноксапарина (разница статистически недостоверна), однако частота клинических проявлений ТГВ и его осложнений оказалась достоверно более низкой в группе надропарина и составила 0,2 % против 1,4 % в группе эноксапарина ($p = 0,012$). Кроме того, важно отметить, что на фоне надропарина частота кровотечений оказалась достоверно ниже (снижение риска 37 %), чем на фоне эноксапарина [9]. Таким образом, эта работа лишней раз подтверждает мнение о том, насколько важно назначение сбалансированной дозы НМГ (< 3400 анти-Ха) пациентам, у которых, с одной стороны, высокий риск тромбоза, а с другой – высокий риск кровотечений. Более высокие дозы могут оказаться более эффективными, однако их назначение может быть сопряжено со значительно более высоким риском кровотечений.

Проблема венозных тромбозов довольно остра и в ортопедической практике. Частота ТГВ при протезировании тазобедренного и коленного сустава достигает 50–60 % [10]. В ортопедии НМГ превосходят другие препараты, в т. ч. обычный гепарин и варфарин. Мета-анализ 56 крупных рандомизированных исследований показал, что НМГ эффективны как в профилактике самого ТГВ, так и его клинических последствий, особенно ТЭЛА [11].

В проспективном двойном слепом исследовании сравнили эффективность и безопасность двух режимов дозирования надропарина в травматологической практике: 283 пациента с переломами позвоночника, костей таза или конечностей были рандомизированы на группы: каждый испытуемый первой группы получал фиксированную дозу надропарина (3075 анти-Ха IU), каждый испытуемый во второй – разные дозы в зависимости от массы тела и времени от момента операции (40–60 анти-Ха IU/кг). Терапия продолжалась в течение 6 недель. В итоге оказалось, что оба режима равнозначны в плане изучавшихся позиций. Только у одного пациента из группы фиксированной дозы и у четырех из группы вариабельного режима был обнаружен ТГВ. В целом, риск ТГВ и ТЭЛА оказался одинаково низким у всех пациентов [12].

НМГ эффективны при лечении тромбозов поверхностных вен, хотя данные по применению препаратов при этом заболевании встречаются значительно реже, чем при ТГВ. Тем не менее, применение надропарина эффективно как для профилактики, так и для лечения острого тромбоза подкожных вен нижних конечностей, и демонстрирует некоторое превосходство над непрямыми антикоагулянтами [13, 14].

Появляется все больше работ, демонстрирующих благоприятный эффект НМГ у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST [15]. Показано, что НМГ, по крайней мере, не уступают НФГ по эффективности, и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) повышают качество терапии. Так, в одном из исследований была изучена активность НМГ надропарина (фраксипарина) у 219 больных с нестабильной стенокардией. Пациенты в этом исследовании были разделены на три группы: группа А получала АСК по 200 мг/сут; группа В – АСК по 200 мг/сут и стандартный гепарин в дозе 5000 МЕ болюсом, затем 400 МЕ/кг в сутки; группа С – АСК по 200 мг/сут и 214 МЕ/кг анти-Ха IU надропарина подкожно два раза в день. Длительность антикоагулянтной терапии в группах В и С составляла 5–7 дней. Наилучшие результаты при этом были получены в группе С. Так, ангинозные приступы возобновились в 37, 44 и 21 % случаев соответственно в группах А, В и С; нефатальный инфаркт миокарда в группе А развился у 7 пациентов, в группе В – у 4 и в группе С – ни у одного. Только в группе В было зафиксировано два больших кровотечения. Эпизоды безболевого ишемии миокарда в изучаемых группах были зафиксированы соответственно в 38, 41 и 25 % случаев. Длительность пребывания в стационаре также была мень-

ше в группе надропарина. Это исследование продемонстрировало, что лечение АСК и надропарином в острой фазе нестабильной стенокардии эффективнее, чем одной АСК или АСК и стандартным гепарином. Было подтверждено, что НМГ могут уменьшать общее число случаев развития нефатального инфаркта миокарда и смерти [16]. Согласно результатам анализа сравнительных исследований, НМГ имеют преимущества перед НФГ и могут вскоре, после более углубленного изучения, заменить обычный гепарин при остром коронарном синдроме и чрескожных вмешательствах на коронарных артериях [17] и продемонстрировать при этом большую экономическую приемлемость [18].

Представляет интерес возможность применения различных НМГ при инфаркте миокарда. В исследовании CLARITY-TIMI 28, помимо эффективности добавления клопидогреля к тромболитической терапии и АСК при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, продемонстрирована также эффективность и безопасность применения НМГ в сравнении с НФГ. НФГ получал 1431 больной, длительность гепаринотерапии составила в среднем 48 часов. НМГ получали 1429 пациентов, всего на курс, в среднем, 7 доз. Обе группы были сопоставимы по исходным клиническим характеристикам и назначенному лечению; 95 % участников подверглись коронароангиографии, но при этом в группе НФГ она была выполнена раньше (2,9 суток против 3,8 суток в группе НМГ; $p < 0,001$). К тому же пациентам, получавшим НМГ, реже требовалось чрескожное коронарное вмешательство. Положительный эффект НМГ в сравнении с НФГ не зависел от возраста, пола, локализации инфаркта, времени от начала симптомов, типа тромболитика и использования клопидогреля. Через 30 дней частота сердечно-сосудистой смертности и реинфарктов в группе НМГ была значительно ниже, чем в группе НФГ (6,9 % против 11,5 %, $p = 0,03$). Описанная положительная связь между применением НМГ и низким уровнем кардиоваскулярных осложнений сохранялась независимо от возраста, пола, локализации ИМ, приема клопидогреля. Таким образом, применение НМГ в сравнении с НФГ привело к достижению лучшей реперфузии без увеличения риска кровотечений. Однако необходима более тщательная оценка возможности развития геморрагического инсульта, так же как и при использовании НФГ [19].

При ишемическом инсульте антикоагулянты используются для ограничения размера очага некроза, предупреждения повторных тромботических событий, при этом целесообразность и безопасность подобных назначений остаются предметом дискуссии. С целью оценки приемлемости и риска назначения НМГ при данном состоянии было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором 55 пациентов с острым ишемическим инсультом после предварительного исключения церебральных геморрагий с помощью томографии получали надропарин в дозе 6000 анти-Ха IU в сутки подкожно в течение 7 дней. Первое введение препарата было проведено в первые 48 часов от начала развития симптомов. За период лечения не было отмечено никаких побочных реакций. По истечении трёх месяцев 26 пациентов оказались практически здоровы и восстановили трудоспособность, 21 – в состоянии средней тяжести, 4 – продолжали оставаться в тяжелом состоянии, 4 больных скончалось. Был сделан вывод в пользу потенциальной возможности широкого использования надропарина при ишемическом инсульте [20].

Позднее было проведено сравнение эффективности НМГ и обычного гепарина при ишемическом инсульте. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены больные с острым ишемическим инсультом и давностью развития клиники не более 48 часов. Первая группа получала высокие дозы надропарина (4100 анти-Ха IU дважды в день), вторая – низкие дозы надропарина (4100 анти-Ха IU однократно), третья получала подкожно плацебо. Через 10 дней среди 312 рандомизированных больных частота смертельных исходов не отличалась. Однако через 6 месяцев 45 % пациентов первой группы, 52 % второй группы и 65 % из группы плацебо-контроля скончались или были признаны инвалидами. Эффективность надропарина оказалась достоверной и зависела от дозы препарата ($p = 0,005$). Полученные результаты также говорят в пользу успеха использования НМГ, в частности надропарина, при ишемическом инсульте, особенно с целью улучшения отдаленных результатов комплексной терапии [21].

НМГ применяются у больных на гемодиализе. Так, показано, что надропарин в однократной дозе 10 000 анти-Ха IU в начале сеанса достоверно тормозит образование фибрина в экстракорпоральном контуре [22]. Препарат эффективнее, чем гепарин, предупреждает тромбообразование, при этом являясь более безопасным средством у больных с повышенным риском кровотечений и низким кровотоком в экстракорпоральном контуре [23].

НМГ наряду с НФГ применяются у беременных женщин с искусственными клапанами сердца, венозными тромбозами в анамнезе, антифосфолипидным синдромом, поскольку они не проходят через гематоплацентарный барьер. Следует помнить, что если в большинстве случаев лечение НМГ не требует жесткого контроля фармакотерапии, то ввиду изменения фармакокинетики препаратов при беременности в этой группе пациентов необходим пристальный контроль коагулограмм [24]. Известно, что надропарин в дозе 0,1 мл/10 кг однократно в сутки эффективен для профилактики тромбозов у беременных женщин с протезированными клапанами сердца. Препарат также может быть использован в комплексной терапии задержки развития плода (нормализация кровотока через плаценту), для уменьшения риска преждевременных родов при антифосфолипидном синдроме и герпетической инфекции [25]. Доказательная база в пользу рациональности применения НМГ в акушерской практике требует расширения и представляется сегодня довольно перспективной и необходимой ввиду роста числа беременных, которым показаны антикоагулянты [26, 27].

НМГ, таким образом, в большинстве случаев не уступают по эффективности НФГ, однако превосходят его в плане безопасности. Последний аспект особенно важен, поскольку гепаринотерапия требует постоянного лабораторного контроля, который на практике зачастую не проводится. Простота применения и минимальный риск осложнений являются теми качествами, на основании которых НМГ, по возможности, становятся достойной альтернативой обычному гепарину.

Литература

1. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
2. Shafiq N., Malhotra S., Pandhi P. et al. A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Cost-Effectiveness and Effect on PAI-1 Levels of the Three Low-Molecular-Weight Heparins – Enoxaparin, Nadroparin and Dalteparin. The ESCAPE-END Study // *Pharmacology*. 2006 Oct 20;78(3):136–143.
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство Бином – СПб.: Невский Диалект, 2002. 926 с.
4. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans // *Haemostasis*. 1996;26 Suppl 2:24–38.
5. Моисеев В.С. Низкомолекулярные гепарины // *Клин. фармакол. тер.* 2000. 9. № 1. С. 72–79.
6. Zidane M., van Hulsteijn L.H., Brenninkmeijer B.J., Huisman M.V. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice // *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1052–8.
7. Bergqvist D. Low-molecular-weight heparin for the prevention of postoperative venous thromboembolism after abdominal surgery: a review // *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Sep;11(5):392–7.
8. Hiller E. Cancer and thrombosis: managing the risks and approaches to thromboprophylaxis // *Onkologie*. 2006 Oct;29(10):474–8.
9. Simonneau G., Laporte S., Mismetti P. et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer // *J Thromb Haemost*. 2006 Aug;4(8):1693–700.
10. Haas S. Prevention of venous thromboembolism: recommendations based on the International Consensus and the American College of Chest Physicians Sixth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Jul;7(3):171–7.
11. Imperiale T.F., Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement // *AMA*, Jun 1994; 271: 1780–1785.
12. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium) // *Injury*. 1996 Jul;27(6):385–90.

13. Lopez-Beret P., Orgaz A., Fontcuberta J. et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis // *J Vasc Surg.* 2001 Jan;33(1):77–90.
14. Prandoni P., Tormene D., Pesavento R. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial // *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1152–7.
15. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes // *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):55S–61S.
16. Gurfinkel E.P., Manos E.J., Mejail R.J. et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia // *J Am Coll Cardiol.* 1995 Aug;26(2):313–8.
17. Wong G.C., Giugliano R.P., Antman E.M. Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Artery Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention // *JAMA,* Jan 2003; 289: 331–342.
18. Kaul S., Shah P.K. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? // *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jun;35(7):1699–712.
19. Sabatine M.S., Morrow D.A., Montalescot G. et al. Angiographic and Clinical Outcomes in Patients Receiving Low-Molecular-Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin in ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation.* Dec. 20, 2005;112:3846–3854.
20. Kay R., Wong K.S., Woo J. Pilot study of low-molecular-weight heparin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 1994 Mar;25(3):684–5.
21. Kay R., Wong K.S., Yu Y.L. et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke // *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1588–93.
22. Moriniere P., Dieval J., Bayrou B. et al. Low-molecular-weight heparin Fraxiparin in chronic hemodialysis. A dose-finding study // *Blood Purif.* 1989;7(6):301–8.
23. Barata J.D., Oliveira C., Bruges M. et al. Prevention of thrombogenesis in the extracorporeal circuit of hemodialysis with a low molecular heparin: standardization of the dosage with a better hemorrhagic risk/effectiveness ratio // *Acta Med Port.* 1992 Feb;5(2):65–70.
24. Casele H.L. The use of unfractionated heparin and low molecular weight heparins in pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Dec;49(4):895–905.
25. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Dolgushina N.V. Use of the low-molecular-weight heparin nadroparin during pregnancy. A review // *Curr Med Res Opin.* 2003;19(1):4–12.
26. Arnaout M.S., Kazma H., Khalil A. et al. Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves? // *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25(3):101–4.
27. Ruffatti A., Favaro M., Tonello M. et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study // *Lupus.* 2005;14(2):120–8.