

Национальное научно-практическое общество  
скорой медицинской помощи

**Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении  
тромботических осложнений у пациентов с соматической патологией в  
многопрофильном стационаре**

Методические рекомендации

Москва 2008

**Роль низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении  
тромботических осложнений у пациентов с соматической патологией в  
многопрофильном стационаре**

Учреждения-разработчики:

Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи;  
Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ГОУ ВПО  
«Московский государственный медико-стоматологический университет»  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и  
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи  
(ННПОСМП).

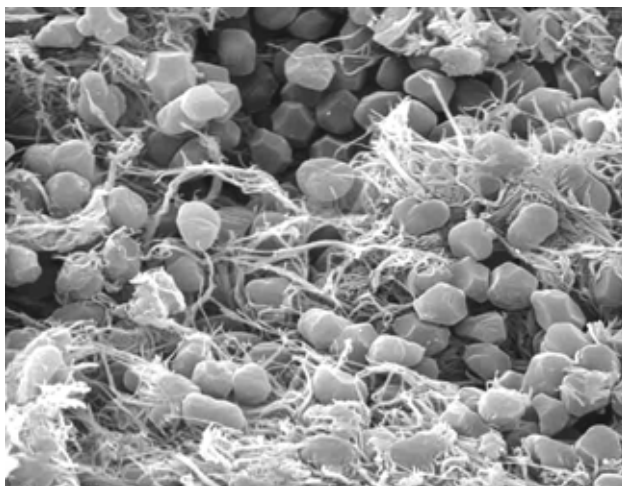
Составители:

профессор Верткин А.Л.  
врач Скотников А.С.

Предназначение: для терапевтов, хирургов, кардиологов, врачей общей  
практики и скорой медицинской помощи, а также студентов

**Тромб** – это уплотненная масса свернувшейся крови. Массу тромба составляют как морфологические элементы крови (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты), так и выпадающие из плазмы белки типа фибриногена. Последний практически играет наиболее важную роль, особенно при массивном или множественном тромбообразовании.

Величина тромба может быть самой разнообразной – от едва уловимого под микроскопом образования до 0,5 см и более длинной. Мелкие тромбы, например, на поверхности клапанов сердца, имеют вид серо-красных зернышек или бородавочек, рыхло сидящих и потому легко соскабливаемых. Крупные тромбы имеют вид шаров или бесформенных рыхлых масс различной протяженности. Основную массу тромба составляет чаще всего фибрин в виде то рыхло, то более компактно лежащих нитей. В причудливом переплете этих нитей располагаются в различном соотношении форменные элементы крови в виде склеенных гомогенизированных кровяных пластинок (тромбоцитов), скоплений лейкоцитов, эритроцитов. (рис. 1)



**Рисунок 1.** Структура тромба

Белые тромбы образуются, как правило, в артериях при быстром токе крови. Они называются белыми потому, что состоят из тромбоцитов.

Красные тромбы – это, как правило, тромбы вен, которые образуются, в венах при медленном токе крови. Они называются красными из-за преобладания в них эритроцитов.

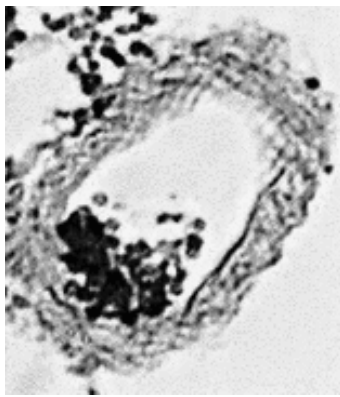
Самый распространенный тип тромбов – смешанные тромбы. Он содержит элементы красного и белого тромбов.

Гиалиновые – это особый вид тромбов: они состоят из разрушенных эритроцитов, тромбоцитов и преципитированных белков плазмы, редко содержат фибрин и напоминают гиалин. Такие тромбы образуются в сосудах микроциркуляторного русла.

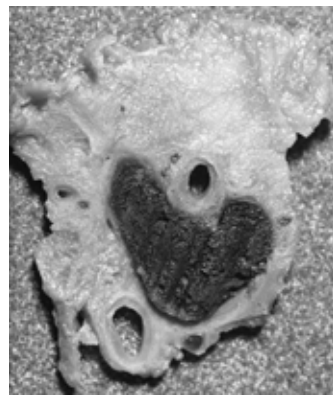
Тромбы обычно прикрепляются к стенке сосуда и имеют вид полусухих крошащихся плотных масс. Поверхность тромбов, как правило, гофрированная. Этими признаками тромбы отличаются от посмертных влажных рыхлых и гладких свертков крови. Крупные тромбы имеют головку (участок первоначального образования тромба), тело и хвост. Головка тромба образуется у места его возникновения. Как правило, это светлая и наиболее плотная часть тромба с большим содержанием кровяных пластинок, лейкоцитов.

В смешанном тромбе различают головку (имеет строение белого тромба), тело (собственно смешанный тромб) и хвост (имеет строение красного тромба). Головка прикреплена к эндотелиальной выстилке сосуда, что отличает тромб от посмертного сгустка крови. Хвостовая часть тромба достигает наибольших размеров в крупных венах и располагается, как правило, по направлению тока крови. Так, например, головка тромба может лежать в углублении клапана бедренной вены, тело же – продолжаться в наружную подвздошную вену, откуда еще выше, на протяжении общей подвздошной и часто почти всей нижней полой вены, может располагаться рыхлый темно-красный хвост. Если головка тромба закупоривает просвет вены, то в условиях возникшего застоя крови легко происходит свертывание всего кровяного столба по направлению к периферии.

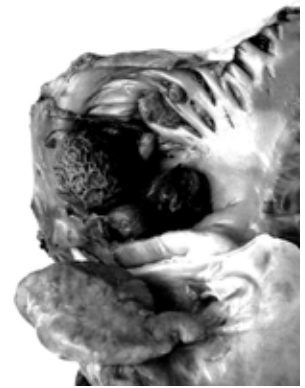
Тромб бывает пристеночным – в этом случае часть просвета сосуда остается свободной. Закупоривающий тромб полностью закрывает просвет сосуда. Шаровидный тромб свободно располагается в полостях сердца, а дилатационный плотно прикрепляется к стенкам аневризмы (рис. 2).



а



б



в

**Рисунок 2.** Виды тромбов: пристеночный (а), закупоривающий (б), шаровидный (в)

Самыми частыми локализациями тромбов являются вены и венозные сплетения нижних конечностей – стоп, голеней, бедер, а также малого таза – геморроидальные, везикальные, утєровагинальные. Реже тромбируются синусы твердой мозговой оболочки, вены лица, шеи. В сердце тромбы чаще всего располагаются в ушках предсердий. Нередки тромбы в аорте и ее ветвях (коронарные, брыжеечные, почечные артерии, артерии головного мозга). Атеросклероз, гипертоническая болезнь, септикопиемия, эндокардиты, отиты, метриты, геморрой, облитерирующий эндангит и т.д. сопровождаются тромбозом тех или иных участков сердечно-сосудистой системы, часто с роковыми последствиями.

**Тромбоз** (греч. thrombos – сгусток крови) – прижизненное свертывание крови в просвете сосудов или полостях сердца. Ведущими факторами в патогенезе тромбоза являются повреждение стенок сосудов, замедление или нарушение тока крови, а также изменения её физико-химических свойств, приводящие к повышению свертываемости. При увеличении вязкости крови может развиваться генерализованный тромбоз. Обычно тромбоз, возникший в каком-либо месте, продолжается по течению крови до ближайшей ветви, где факторы, способствующие свертыванию, уже перестают действовать.

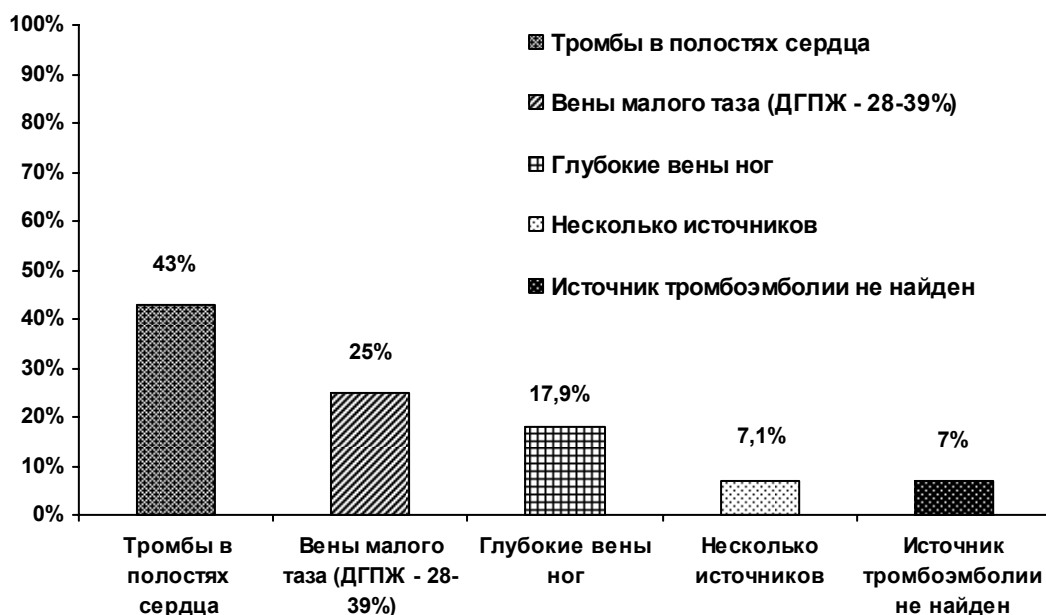
Наиболее частые локализации тромбозов:

- Тромбоз поверхностных и глубоких лицевых вен с переходом на наружную и внутреннюю яремные вены. Наблюдается при фурункулах, карбункулах, при воспалениях периодонта, при роже и т.п.
- Тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, часто с одновременным и более ранним тромбозом вен мягкой мозговой оболочки. В основе такого тромбоза обычно лежат воспаления среднего и внутреннего уха, мастоидиты.
- Тромбоз вен нижних конечностей, особенно вен стоп, голеней, бедра. В практической медицине этот процесс получил название "тромбофлебита", хотя никаких воспалительных явлений, т.е. флебита, обычно при этом не наблюдается. Предпочтительнее поэтому говорить о флеботромбозе (или просто о тромбозе вен), а термин "тромбофлебит" сохранить за теми реактивными явлениями в стенке вены и в окружающей клетчатке, которые возникают вслед за тромбозом и которые отнюдь не обязательны. Термин "тромбофлебит" будет еще более уместным для тех случаев тромбоза, когда первично возникший воспалительный процесс переходит на стенку вены, вызывая ее тромбоз. Флеботромбоз в подавляющем большинстве случаев протекает скрыто, часто не давая ни субъективных, ни объективных симптомов, к тому же он обычно не переходит в тромбофлебит. Отек конечностей не обязателен.
- Тромбоз геморроидальных вен (околопузырной клетчатки, параметрия, прямой кишки). Нередко наблюдается переход на подвздошные вены, главным образом левые, где общая подвздошная вена подходит под правую подвздошную артерию, испытывая также давление сигмовидной кишки. Переплетение широких венозных каналов в системе геморроидальных вен благоприятствует тромбообразованию.
- Тромбоз в системе воротной вены. Он может охватить всю эту систему или какую-то ее часть, например селезеночную и брыжеечные вены, основной ствол воротной вены.

- В артериальной системе тромбоз наблюдается в самых различных сосудах – в аорте, ее ветвях, особенно в коронарных артериях сердца, в артериях основания мозга, особенно в артерии сильвиевой борозды. Атеросклероз – одна из самых частых причин артериального тромбоза. В легочной артерии и ее разветвлениях тромбы – частое явление в условиях застоя, например при пороках левого сердца.
- Видное место занимают тромбы, тромбофлебиты и тромбоартерииты пупочных сосудов. Пупочный сепсис новорожденных и грудных детей, как правило, возглавляется этими процессами.

Тромботические нарушения являются одной из важнейших причин инвалидизации и смертности. Наиболее частым источником тромбов являются камеры сердца и вены малого таза (Верткин А.Л. и соавт., 2007 г.).

Структура наиболее значимых источников тромбов представлена ниже на рисунке 3.



**Рисунок 3.** Источник тромботических осложнений у больных разных клиник многопрофильного стационара

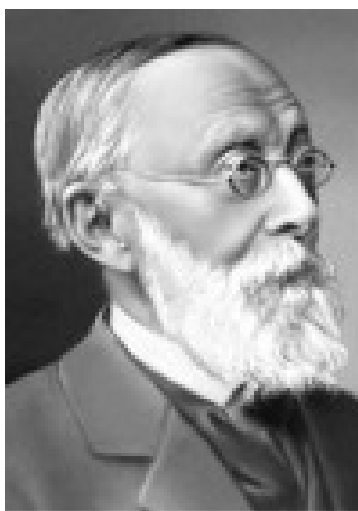
Как следует из сказанного, клинические последствия тромбоза для организма могут быть очень разнообразными, а сама оценка этих последствий может быть и положительной, и отрицательной.

Что же является факторами риска возникновения тромбозов?

- Травма или чрезмерное физическое напряжение
- Инфекция
- Длительный постельный режим при хирургических, терапевтических или неврологических вмешательствах
- Послеродовой период
- Прием пероральных противозачаточных средств (при их приеме отмечается сгущение крови)
- Онкологические заболевания (особенно рака легких, желудка и поджелудочной железы)
- Длительные поездки (так называемый «синдром экономического класса», возникающий при длительных и частых полетах на самолетах)
- Нарушения свертываемости крови

Постулат о том, что осложнения легче предотвратить, чем лечить, общеизвестен. В связи с этим необходимо особо подчеркнуть, что предупредить развитие венозного тромбоза означает тем самым обезопасить пациента от угрожающей его жизни легочной эмболии.

Согласно триаде Р. Вирхова (рис. 4), активация процесса свертывания крови происходит в результате изменения ее химических свойств (гиперкоагуляция), повреждения сосудистой стенки и замедления тока крови (стаз), а для ее реализации необходимы определенные факторы.



**Рисунок 4.** Рудольф Вирхов (1821-1902)



В целом же свертывание крови представляет собой сложный многоступенчатый каскадный процесс, протекающий с участием многочисленных факторов свертывания (рис. 5).

Все эти факторы, хорошо изученные и достаточно полно описанные в медицинской литературе, присутствуют в плазме в неактивной форме. Они обозначаются римскими цифрами и соответствующими названиями, в которых отражена их функция (например, фактор XI – плазменный предшественник тромбопластина), фамилии больных с впервые обнаруженным у них дефицитом того или иного фактора (фактор XII – фактор Хагемана, фактор X – фактор Стюарта-Прауэра и др.) или фамилии авторов, описавших данный фактор (например, фактор Виллебранда). Для обозначения активированных факторов свертывания добавляется буква “а”.

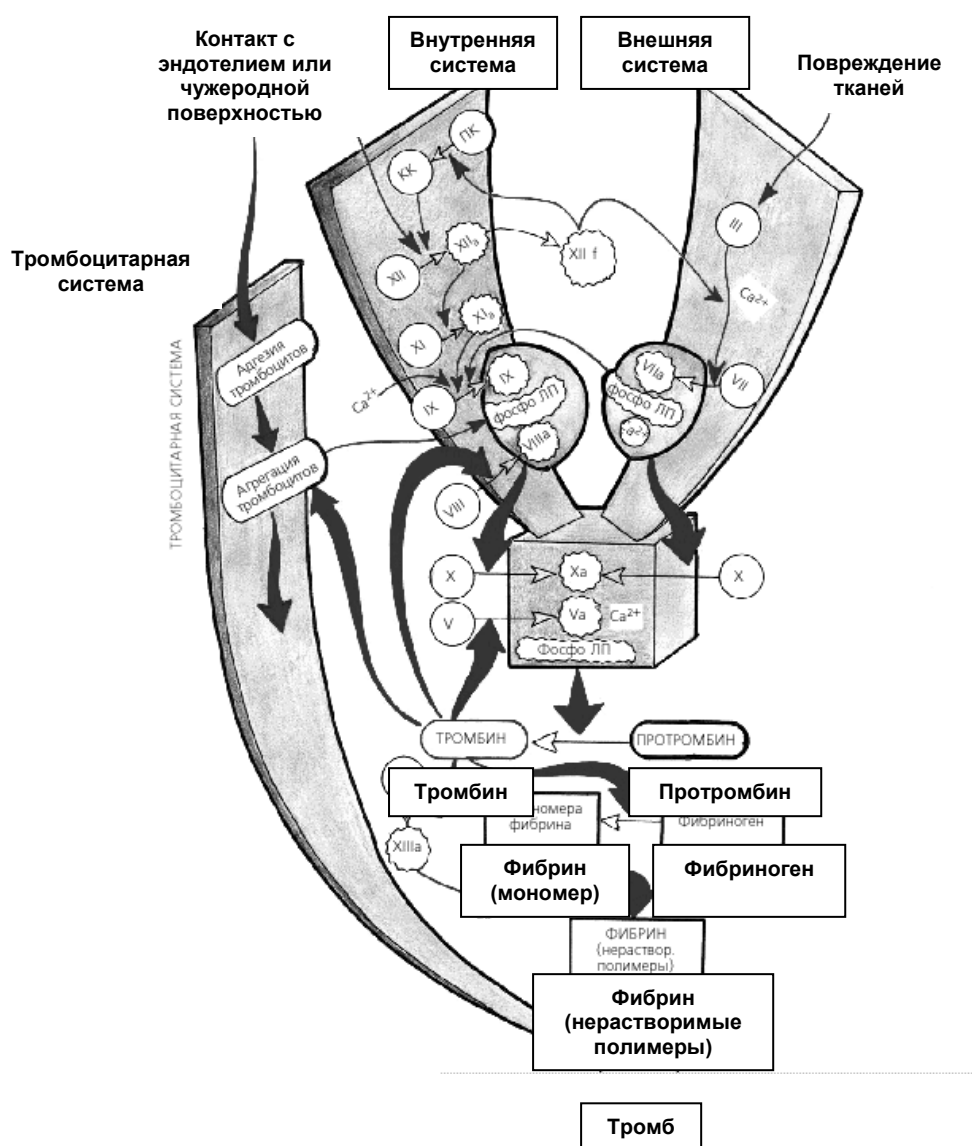


Рисунок 5. Схема свертывания крови

Следует помнить также, что фактор VI изъят из классификации, так как представляет собой активированный фактор V. Некоторые из факторов свертывания не имеют цифровых обозначений.

Нарушение на этапе того или иного из звена системы гемостаза могут привести, либо к повышенной кровоточивости, либо к повышенной свертываемости. В целом, тромбоз – это междисциплинарная медицинская проблема, а тромботические и тромбоэмболические осложнения – проблема хирургии, терапии, урологии, гинекологии, акушерства и т.д.

Любая хирургическая клиника сталкивается с проблемой послеоперационных осложнений. Одними из самых частых и серьезных последствий хирургического вмешательства можно назвать вторичные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Без профилактики частота тромботических осложнений в общей хирургии составляет 15-40%. [1]

Отдельное немаловажное значение принадлежит проблеме тромбозов в травматологической практике, риск развития которых в этой области медицины по сравнению с другими признан самым высоким.

Не стоит забывать, что онкологические заболевания и тромбоз также являются взаимосвязанными явлениями. Считается, что при наличии злокачественной опухоли риск тромбоза глубоких вен возрастает в шесть раз. С другой стороны, нередко онкологическое заболевание выявляется при обследовании пациента по поводу развившегося тромбоза. Наиболее высоким тромботическим риском отличаются такие опухоли, как аденокарцинома яичников, кишечника, поджелудочной железы, желудка, опухоли легких, простаты и почек. Проведение химиотерапии или хирургического лечения еще более увеличивает риск тромботических осложнений у данной категории пациентов.

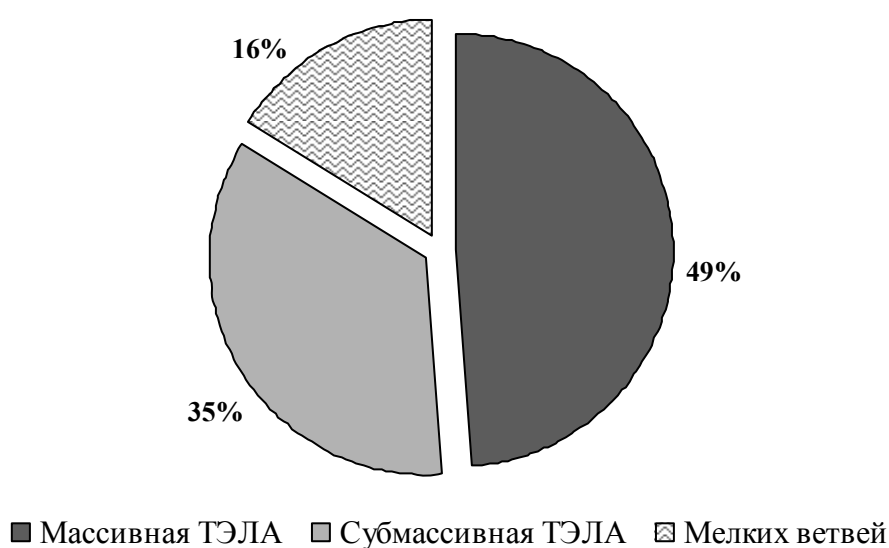
К сожалению, тромбозы и эмболии являются серьезным осложнением беременности и сопровождаются значительной материнской и детской заболеваемостью и смертностью. Во время беременности и в послеродовом периоде риск тромбоэмболических осложнений увеличивается примерно в 5 раз.

Большое значение в патогенезе тромбозов у беременных имеют сдавление и атония вен и протромботические изменения системы гемостаза. Такие распространенные явления как гормонозаместительная терапия в постменопаузе или прием гормональных контрацептивов принадлежат к предрасполагающим рискам развития тромбозов и должны учитываться в случае решения вопроса о назначении тромбопрофилактики.

Принято считать, что тромботические осложнения это проблема хирургических клиник. Однако было доказано, что более половины всех симптоматических тромбозов и эмболий случается у так называемых "терапевтических" пациентов. Госпитализация в связи с острым терапевтическим заболеванием увеличивает риск тромбозов в восемь раз.

По нашим данным тромботические осложнения, приводящие к смерти, чаще встречаются у пациентов старше 70 лет, в хирургии – в 20,4%, в терапии – в 10,2% и в неврологии – в 8,6% случаев всех смертей соответственно (Верткин А.Л. и соавт., 2007 г.).

При этом тромбоэмболия легочной артерии, как смертельное осложнение посмертно констатируется у 15% всех умерших больных (Верткин А.Л. и соавт., 2007 г.), а степень её развития наглядно изображена на рисунке 6.



**Рисунок 6.** Степень тяжести ТЭЛА (по данным аутопсий, 2007 г.)

*«Существует настоятельная необходимость широкого внедрения в клиническую практику эффективных мер профилактики тромбозов. Это позволит уменьшить послеоперационную летальность, снизить частоту тяжелых форм хронической венозной недостаточности и получить ощутимый экономический эффект»*

***(В. С. Савельев, академик РАМН)***

Тромбозы сосудов и инфаркты органов существенно снижают продолжительность жизни больных в большинстве стран мира. Именно поэтому грамотная антитромботическая профилактика и терапия является основным методом, способным предупредить развитие тромботических эпизодов и тромбоэмболических осложнений, а также продлить жизнь больному. Целесообразность проведения профилактических мероприятий среди терапевтических пациентов была доказана сравнительно недавно.

Среди пациентов терапевтического профиля к группе высокого риска венозных тромбозов относятся больные с инсультами, с тяжелым функциональным классом сердечной недостаточности (ФВ < 28% или дилатационная кардиомиопатия), с мерцательной аритмией, инфарктом миокарда, с хронической обструктивной болезнью легких (особенно на стадии декомпенсации), со многими онкологическими заболеваниями. Госпитализация по поводу данных нозологий признана достаточной причиной для назначения антитромботической профилактики при наличии хотя бы одного дополнительного фактора риска.

Антикоагулянты (*от греч. anti- - приставка, означающая противодействие, и лат. coagulans, род. падеж coagulantis - вызывающий свертывание*) – это лекарственные средства, воздействующие на плазменные факторы свертывания крови, противодействующие влиянию тромбина на фибрин, и, в конечном итоге, тормозящие свертывание крови.

Антикоагулянты в основном тормозят появление нитей фибрина, препятствуют тромбообразованию, способствуют прекращению роста уже возникших тромбов, усиливают воздействие на тромбы эндогенных фибринолитических ферментов.

По химической структуре и механизму действия выделяют несколько групп антикоагулянтов. Одна из них – это вещества прямого быстрого действия, а наибольшее распространение из них получил гепарин, который снижает свертывание крови при прямом взаимодействии с ней. Механизм его действия основан, главным образом, на способности угнетать активность фермента тромбина, вызывающего переход растворимого в плазме фибриногена в нерастворимый фибрин и индуцирующего агрегацию тромбоцитов. Разрушение гепарина и его соли в организме происходит при участии фермента гепариназы. Выделяется гепарин через почки. Получены производные гепарина, обладающие более длительным действием, например, препарат кальципарин, включающий кальциевую соль гепарина.

Гепарин – «прямой» антикоагулянт впервые был выделен в 1916 г. из печени (определившее его название), в фармакологической промышленности его получают из легких крупного рогатого скота. По своей химической природе он является гликозаминогликаном, продуцируется клетками различных органов человека и животных, оказывает ингибирующее действие на свертывающую систему крови как *in vivo*, так и *in vitro*.

Несмотря на широкое применение стандартного гепарина (нефракционированного) в клинической практике, препарату свойственны ряд существенных недостатков:

- высокая степень связывания гепарина с белками плазмы и его инактивация эндотелиальными клетками и макрофагами
- нейтрализация гепарина фактором IV, выделяемого тромбоцитами
- связывание тромбоцитами фактора Ха, что защищает его от действия гепарина

С учетом того, что эти процессы у разных пациентов выражены в неодинаковой степени, трудно использовать фиксированные дозы гепарина (одна и та же доза препарата у одного пациента может не оказать желаемого антитромботического эффекта, а у другого может привести к геморрагическим осложнениям). Все это диктует необходимость проведения тщательного лабораторного мониторинга.

- относительная кратковременность действия гепарина, вследствие чего требуется постоянная внутривенная инфузия в течение суток (или что чаще используется в практическом здравоохранении – многократные подкожные инъекции препарата)
- гепарин не обладает последствием, после окончания его применения условия для образования тромба восстанавливаются, возможна активация тромбоцитического процесса, что выражается в увеличении числа эпизодов ишемии миокарда и развитии инфаркта миокарда (феномен отдачи)
- достаточно высокая частота развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальной повышенной опасностью тромбозов

Наличие перечисленных выше нежелательных свойств у стандартного (нефракционированного) гепарина потребовало создания антикоагулянтов нового поколения.

Таковыми стали синтезированные из нефракционированного гепарина препараты, именуемые низкомолекулярными гепаринами (НМГ), которые получают путем деполимеризации стандартного гепарина, при этом молекулярная масса фрагментов колеблется от 2 500 до 6 500 дальтон.

Низкомолекулярные гепарины тормозят каскад свертывания крови на более высокой ступени – на уровне фактора Ха. Однако они тормозят и образование некоторого количества тромбина, что связывают с наличием в них полисахаридных фрагментов с молекулярной массой выше 5400 дальтон.

Именно в содержании последних лежит основное различие между низкомолекулярными гепаринами разного производства. Уменьшение размеров молекул отразилось на особенностях фармакокинетики и фармакодинамики НМГ.

Группу низкомолекулярных гепаринов характеризует большая продолжительность биологической активности, что позволяет назначать препараты 1-2 раза в сутки. Низкомолекулярные гепарины в значительно меньшей степени, чем обычный гепарин связываются с белками плазмы и клетками эндотелия.

Этим объясняют их высокую биодоступность (после глубокой подкожной инъекции > 90%, у стандартного гепарина – 15-20%).

Клиренс препаратов более медленный и более равномерный, чем обычного гепарина. Низкомолекулярные гепарины характеризует более предсказуемая антикоагулирующая реакция на введенную дозу и соответственно при их применении требуется меньший лабораторный контроль. Важным преимуществом низкомолекулярных гепаринов перед стандартным гепарином является значительно меньшее влияние на тромбоциты и низкая частота развития тромбоцитопении.

Основные группы гепаринов, а также их патентованные наименования представлены в таблице 1.

<b>Международное наименование</b>	<b>Патентованное наименование</b>
Гепарин (Heparin)	Кальципарин (Sanofi-Aventis, Франция) Тагрел (KRKA, Словения) Аклотин (ICN Polfa, Польша)
Дальтепарин (Dalteparin)	Фрагмин (Pfizer, США)
Эноксапарин (Enoxaparin)	Клексан (Sanofi-Aventis, Франция) Ловенокс (Sanofi-Aventis, Франция)
Тинзапарин (Tinzaparin)	Инногеп (Pharmion, США)

**Таблица 1.** Основные группы прямых антикоагулянтов

Другая группа антикоагулянтов – вещества непрямого длительного действия, например, варфарин, дикумарин, неодикумарин, фенилин, омефин. Они угнетают синтез протромбина в печени и действуют как антагонисты витамина К.

Но, несмотря на столь широкий спектр и выбор антикоагулянтов, данные лекарственные препараты по различным причинам получают далеко не все пациенты, имеющие показания для их назначения. Проанализировав все случаи смерти от тромботических осложнений за определенный длительный период времени, мы выявили, что более 60% умерших больных вообще не получали антикоагулянтную терапию (Верткин А.Л., 2007).

Так имеет ли врач право не назначить спасительное для жизни пациента лекарство, в то время, как ежегодно тромботические осложнения диагностируются у 100–160 человек на 100 000 населения, причем около 30% из них погибают в ближайший месяц, а еще у 20% больных в течение последующих 2 лет развивается рецидив заболевания? [2]

Может ли доктор халатно отнестись к лечению и проигнорировать один из важнейших компонентов комплексной терапии в эпоху, когда тромбоз глубоких вен развивается у 22–25% больных инфарктом миокарда, у 42–56% больных с острым нарушением мозгового кровообращения и у 9-11% всех пациентов терапевтического профиля старше 65 лет? [3]

Конечно, нет. Учитывая столь высокую медицинскую и социальную значимость венозного тромбоза, профилактику тромботических осложнений следует рассматривать как важный и обязательный элемент повседневной работы врачей стационара.

*Одним из первых низкомолекулярных гепаринов, применяемых с данной целью и широко использовавшихся в клинической практике, являлся дальтепарин натрия (фрагмин). Многочисленные клинические исследования подтвердили важную роль дальтепарина в терапевтической клинике. Подробно изучена роль препарата в профилактике тромбозов у хирургических больных (общая, абдоминальная, торакальная хирургия, травматология), предупреждении рецидивирующей ТЭЛА у онкологических больных, а также в лечении острого коронарного синдрома.*

## **Профилактика тромбозов у хирургических больных**

Пациенты, перенесшие операции под общим наркозом, длительное время находятся в малоподвижном состоянии, это способствует ТГВ конечностей, что в свою очередь ведет к развитию тромбофлебита, недостаточности глубоких вен и образованию трофических язв. Кроме того, ТГВ опасен серьезным осложнением – ТЭЛА, которая является главной причиной госпитальной летальности в развитых странах. Частота развития тромбоэмболических осложнений представлена в таблице 2.



Степень риска	Факторы риска	Тромбоз глубоких вен (%)		Тромбоэмболия легочной артерии (%)	
		голени	бедро	клинически явная	фатальная
Низкая	• Малые хирургические вмешательства (обычно продолжительностью до 30 минут) у пациентов до 40 лет при отсутствии дополнительных факторов риска	2	0,4	0,2	< 0,01
Умеренная	• Малые хирургические вмешательства у пациентов до 40 лет при наличии дополнительных факторов риска • Хирургические вмешательства у пациентов в возрасте 40–60 лет без дополнительных факторов риска	10–20	2–4	1–2	0,1–0,4
Высокая	• Хирургические вмешательства у пациентов старше 60 лет • Хирургические вмешательства у пациентов в возрасте 40–60 лет при наличии дополнительных факторов риска	20–40	4–8	2–4	0,4–1
Очень высокая	• Хирургические вмешательства у пациентов с наличием множественных факторов риска (например, возраст более 40 лет, тромбоэмболии в анамнезе, онкологические заболевания) • Оперативные вмешательства на крупных суставах (тазобедренный, коленный) • Обширная травма • Повреждение спинного мозга	40–80	10–20	4–10	0,2–5

**Таблица 2.** Частота развития тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах в зависимости от факторов риска

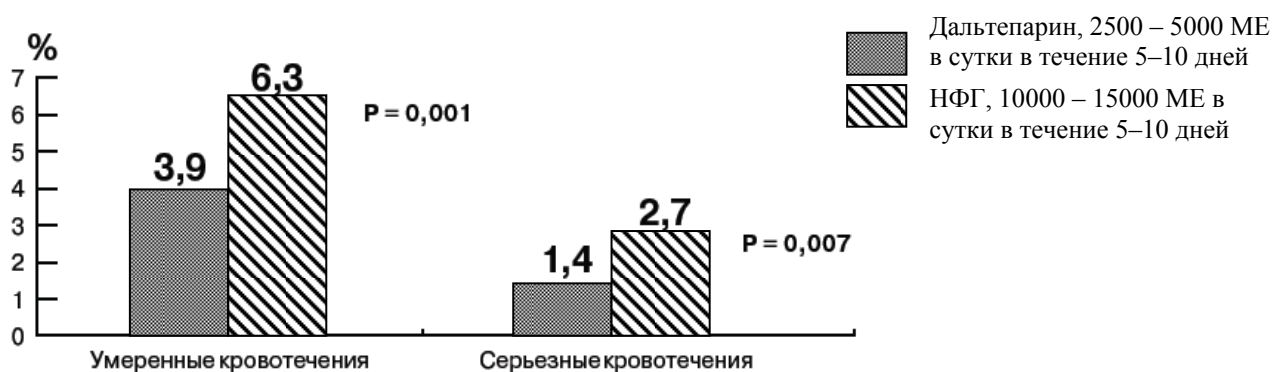
Существует доказательная база относительно эффективности дальтепарина в профилактике тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Так, во многих исследованиях дальтепарин сравнивался с НФГ. Имеется также небольшое количество работ, в которых дальтепарин сравнивается с другими представителями НМГ и декстранами.

В первых рандомизированных исследованиях, сравнивающих дальтепарин с НФГ, участвовали слишком мало пациентов для получения категорических выводов. Исключениями явились работа Kakkar и соавт. (1993 г.), в которой проведена оценка свыше 3800 пациентов, и работа Bergqvist и соавт. (1988 г.), в которой необходимое число больных было рассчитано на основе ожидаемой частоты эмболии.

Тем не менее, большая часть этих исследований совпадает в выводах относительно полной клинической эффективности дальтепарина. Как правило, сравнивали эффективность подкожного введения дальтепарина 2500 ЕД 1 раз в день с НФГ 5000 МЕ 2 раза в день внутривенно.

Анализ двух рандомизированных исследований, проведенных Fricker и Каккар, в которых дальтепарин вводился подкожно 1 раз в сутки в дозе 2500 - 5000 МЕ в течение 5 - 10 дней, а НФГ – внутривенно 2-3 раза в сутки в дозе 5000 МЕ в течение 5 - 10 дней, показал, что частота развития умеренных и серьезных кровотечений ниже в группе больных, получавших дальтепарин [4].

В этих же исследованиях было установлено, что фрагмин снижает относительный риск повторных хирургических вмешательств по поводу геморрагических осложнений у хирургических больных по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) (рис. 7).



**Рисунок 7.** Риск развития геморрагических осложнений

Большинство исследований по сравнению эффективности дальтепарина и НФГ проведено в группе пациентов идущих на плановую абдоминальную или гинекологическую операцию.

Дальтепарин натрия в дозе 2500 ЕД/сутки на протяжении 5–10 суток имел преимущество перед плацебо в рандомизированном, двойном слепом исследовании Oskelford и соавт. (1989 г.), проведенном на 183 пациентах, перенесших плановую общехирургическую операцию. Частота ТГВ (обнаруженного с применением сканирования с меченым фибриногеном) в течение 6 недель после выписки из стационара составила 15,9% в группе плацебо и 4,2% в группе, получавшей дальтепарин ( $p < 0,05$ ) [5].

Случаи эмболии легочной артерии были отмечены только в группе плацебо (2,3% пациентов).

Результаты предварительных исследований по подбору доз показали, что подкожное введение дальтепарина по 2500 ЕД/сутки оказалось достаточным для профилактики периоперационной эмболии. Однократное подкожное введение дальтепарина по 2500–5000 ЕД/сутки давало положительный эффект начиная уже с первых суток после проведения операции, который сохранялся в течение 5–10 суток (Bergqvist и соавт., 1988). Известно, что прооперированные больные имеют существенный риск тромбоэмболических осложнений и после выписки из стационара. Этот период риска длится, по меньшей мере, 6 недель после операции. Поэтому многие исследователи, сравнивая дальтепарин с НФГ, наблюдали пациентов на протяжении 4–8 недель после выписки (Onarheim, 1986; Caen, 1988; Fricker, 1988; Koller, 1986; Kakkar, 1993; Bergqvist, 1988).

В ряде работ наблюдение за пациентами осуществляли еще более длительно – 1–6 месяцев (Ericsson, 1988; Barre, 1987; Ericsson, 1991; Monreal, 1994; Poniewiersky, 1988). Исследование, проведенное Bergqvist – это последнее из рандомизированных исследований, в которых оценивали риск развития тромбоэмболии после выписки из стационара и эффективность длительной профилактики препаратами НМГ.

В этом исследовании было показано снижение общей частоты тромбоэмболических осложнений при длительной профилактике [6].

После знакомства с результатами Bergqvist возникает ряд вопросов. Являются ли тромбы, выявляемые после выписки из стационара, клинически значимыми? Предполагает ли высокая частота развития тромбоза, наблюдаемая после 4-недельной антикоагулянтной терапии, необходимость еще более длительной профилактики?

Хотя в данном исследовании продемонстрировано снижение риска развития проксимального ТГВ, в группе плацебо он наблюдался чаще (24%), чем в аналогичной группе у Planes (8%). Однако в группах, получавших лечение, результаты были сходны. Чем обусловлено это различие – эффективностью профилактики после выписки из стационара или неэффективностью более короткого периода профилактики в стационаре?

Последняя возможность важна с практической точки зрения, поскольку существует тенденция к сокращению сроков госпитализации.

Пока эти вопросы не будут решены, метод профилактики тромбоэмболических осложнений и его оптимальная продолжительность после хирургического вмешательства окончательно не установлены.

Однако результаты данного исследования (при их объединении с ранее полученными данными) свидетельствуют в пользу продолжения профилактического лечения и после выписки из стационара, особенно когда больных выписывают вскоре после операции.

Режим дозирования фрагмина у хирургических больных представлен в таблице 3.

Степень риска	Режим дозирования и/или применения немедикаментозных средств
Низкая	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ранняя мобилизация больных</li></ul>
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"><li>• Фрагмин® 2 500 МЕ подкожно за 2 ч до операции</li><li>• Затем Фрагмин® 2 500 МЕ подкожно 1 раз в сутки в течение 5–10 дней</li></ul>
Высокая	<ul style="list-style-type: none"><li>• Фрагмин® 5 000 МЕ подкожно за 12 ч до операции</li><li>• Затем Фрагмин® 5 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки вечером в течение 5–10 дней</li></ul>
Очень высокая	<ul style="list-style-type: none"><li>• Фрагмин® 5 000 МЕ подкожно за 12 ч до операции</li><li>• Затем Фрагмин® 5 000 МЕ подкожно 1 раз в сутки вечером в течение 5–10 дней</li><li>• Переменная пневматическая компрессия (ППК)</li><li>• Лечебный компрессионный трикотаж</li></ul>

**Таблица 3.** Режим дозирования фрагмина в зависимости от степени риска тромботических осложнений

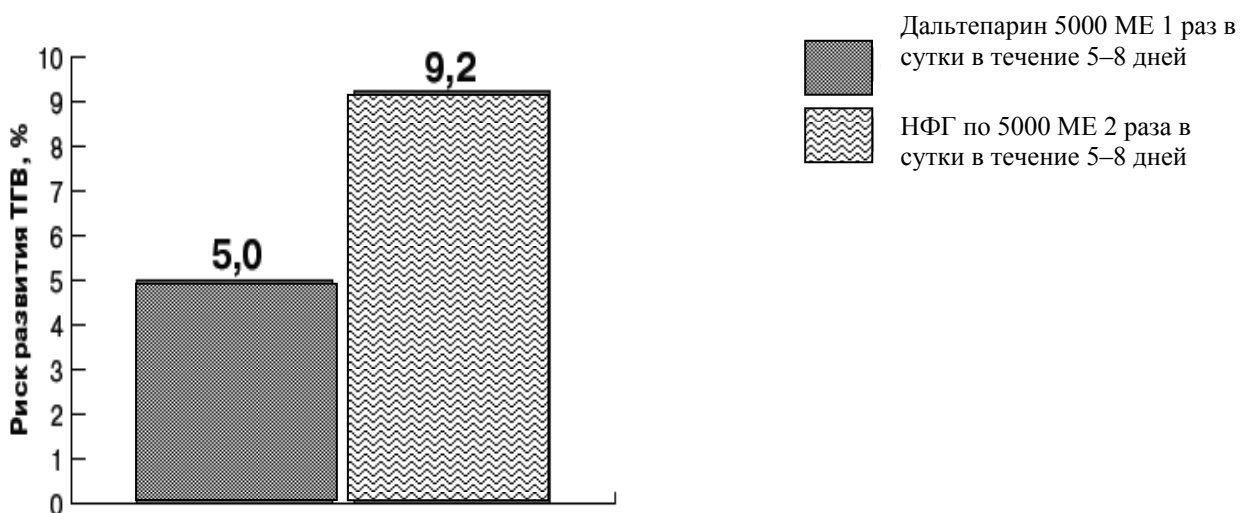
### **Профилактика тромбозов у больных с новообразованиями**

Известно, что онкологические больные в еще большей степени, по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний, подвержены риску развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), часто приводящему к смертельно опасному исходу.

Фрагмин (дальтепарин натрия) известен как препарат, эффективно препятствующий развитию ТГВ и, как следствие, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). По словам профессора Rickls: «тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии очень опасны для онкологических больных и являются одной из самых распространенных причин смерти таких пациентов».

В рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование, проведенное Bergqvist, было включено 826 хирургических больных, более половины, которых имели злокачественные заболевания. Пациенты были разделены на две группы, 421 больной получал дальтепарин в дозе 5000 МЕ подкожно 1 раз в сутки в течение 5-8 дней, 405 больных получали НФГ в дозе 5000 МЕ внутривенно 2 раза в сутки в течение 5-8 дней. В результате исследования, период наблюдения в котором составлял 30 дней, было получено, что в группе дальтепарина частота ТГВ составляла 5,0%, в группе НФГ – 9,2% (разница статистически значима) [6].

Т.о, фрагмин почти в 2 раза снижает риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) у хирургических больных по сравнению с НФГ. (рис. 8)



**Рисунок 8.** Риск развития тромбоза глубоких вен у онкологических больных

Частота ТЭЛА в этом исследовании варьировала от 0 до 0,9% при лечении дальтепарином, по сравнению с 0–12,5% при лечении НФГ.

Сравнение доз у 1957 больных при абдоминальных хирургических операциях по поводу злокачественных и доброкачественных новообразований показало, что дальтепарин в дозе 5000 ЕД/сутки обеспечил более эффективную профилактику, чем в дозе 2500 ЕД/сутки (Bergqvist и соавт., 1995); более высокая доза дальтепарина – до 5000 ЕД/сутки – была рекомендована авторами для пациентов со злокачественными процессами.

Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования «FAMOUS», посвященного изучению эффективности и безопасности длительного применения фрагмина у онкологических больных без тромбоза в анамнезе, с участием 385 пациентов с распространенным раком, продемонстрировали, что в группе пациентов, принимающих фрагмин, улучшились показатели выживаемости.

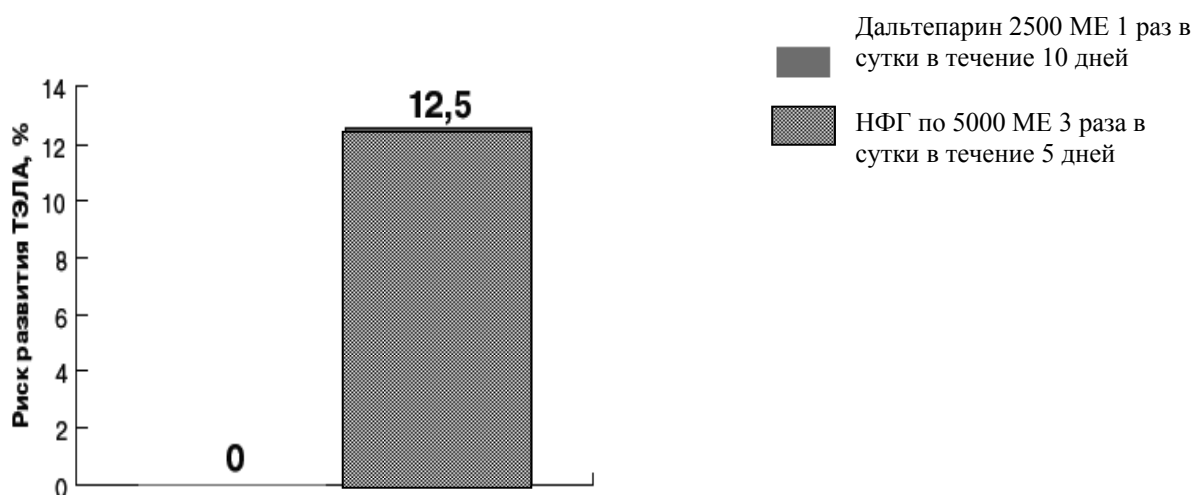
Процент выживаемости через 2 и 3 года от начала лечения составлял в группе, принимавшей фрагмин, соответственно, 78 процентов и 60 процентов, в сравнении с группой, получавшей плацебо, показатели в которой равнялись 55 и 36 процентам [7].

Исследование «FAMOUS» было своего рода сенсационным, так как на фоне подобных исследований в этой области в нем впервые было выявлено улучшение выживаемости у онкологических пациентов, получавших лечение низкомолекулярным гепарином. Показанные результаты демонстрируют реальные преимущества фрагмина при длительном лечении онкологических больных и открывают перспективу дальнейших исследований этого направления.

В рандомизированное исследование, проведенное Fricker et al., было включено 80 больных со злокачественными новообразованиями. Пациенты были разделены на две группы по 40 больных. В одной группе больные получали дальтепарин в дозе 2 500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней, в другой – НФГ 5 000 МЕ внутривенно 3 раза в сутки. В результате исследования, период наблюдения в котором составлял 4 недели, было получено, что частота ТГВ была сопоставимой в обеих группах и составляла 2,5%, однако частота ТЭЛА (тромбоэмболии легочной артерии) была гораздо

выше в группе больных, получавших НФГ, и составляла 12,5%, тогда как в группе дальтепарина случаев ТЭЛА обнаружено не было. Кроме того, летальность в группе больных, получавших НФГ, была выше и составляла 2,5% по сравнению с группой дальтепарина, где случаев смертей не было. Т.о., фрагмин препятствовал развитию ТЭЛА по сравнению с НФГ (рис. 9).

В проспективное рандомизированное исследование, проведенное Czerny, было включено 80 пациентов с первой и второй стадиями немелкоклеточного рака легких, которым помимо хирургического лечения проводилась медикаментозная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ).



**Рисунок 9.** Риск развития ТЭЛА у онкологических больных

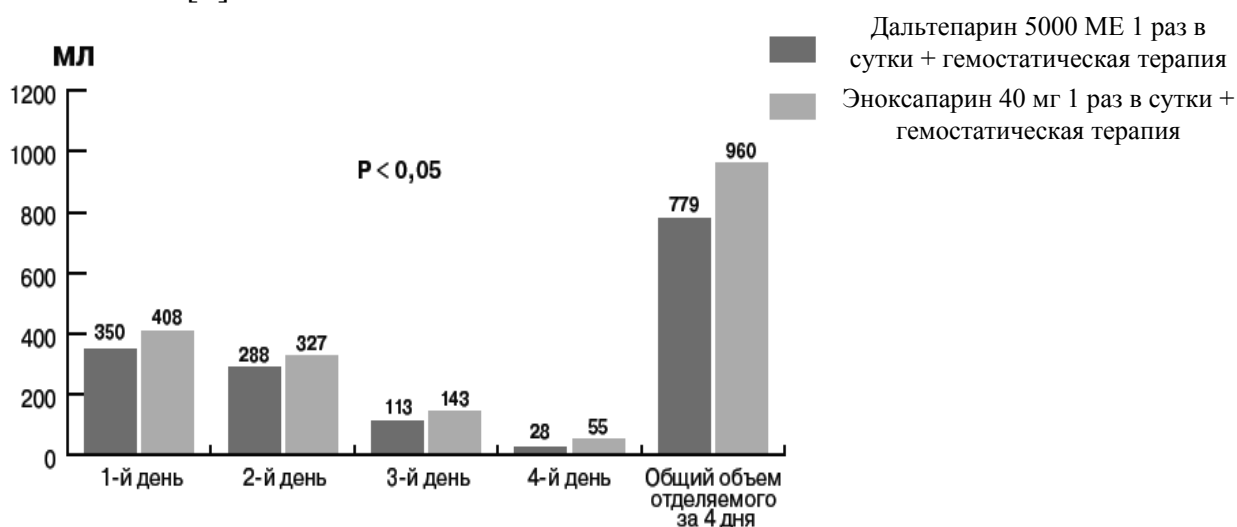
Больные были разделены на две группы по 40 человек, в одной из которых в качестве средства антитромботической терапии применялся дальтепарин в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки, в другой был использован эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки. В каждой группе больных разделили на две подгруппы, в одной из которых в качестве гемостатической терапии были использованы стандартные хирургические методы гемостаза, в другой – препарат «Тахокомб». Исследователи оценивали два показателя:

- общий объем отделяемого по дренажу
- длительность послеоперационного дренирования

В результате исследования было получено, что комбинация дальтепарина с тахокомбом превосходит другие режимы терапии данных

больных в отношении снижения общего объема отделяемого по дренажу и длительности послеоперационного дренирования.

Т.о., фракмин в комбинации с гемостатической терапией у торакальных онкологических больных, требующих оперативного вмешательства, уменьшает объем отделяемого из раны по сравнению с комбинацией эноксапарина и гемостатической терапии (рис. 10). Фракмин применяемый 1 раз в сутки безопасен и эффективен в профилактике тромбоэмболических осложнений [8].



**Рисунок 10.** Объем отделяемого из послеоперационной раны

В 2002-2003 гг. опубликованы данные многоцентрового рандомизированного исследования CLOT по длительному применению дальтепарина с целью профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у онкологических пациентов группы наиболее высокого риска возникновения кровотечений. Показано, что дальтепарин уменьшает частоту рецидивов ВТЭ, повышает выживаемость онкологических больных, не вызывая увеличения числа кровотечений [9, 10].

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Клинике «Мау» (США), было показано достоверное увеличение медианы выживаемости онкологических больных с распространенными формами опухолевых заболеваний при назначении им 5000 МЕ дальтепарина в сутки в виде однократной инъекции [11].



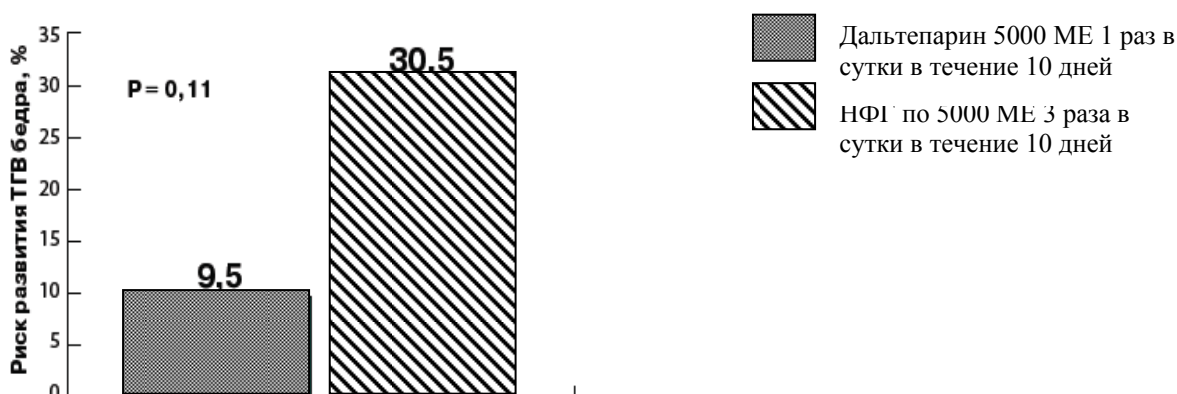
Дальтепарин не только эффективен для профилактики ВТЭ у онкологических больных [12], его назначение признано экономически выгодным, так как способствует значительному снижению затрат на лечение больных с тромбозами [13].

### Профилактика тромбозов в травматологии

Трехкратное снижение риска развития ТГВ бедра у ортопедических больных после протезирования тазобедренного сустава по сравнению с НФГ было показано в проспективном, рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом исследовании, проведенном Eriksson, включившее 136 больных, нуждающихся в протезировании тазобедренного сустава.

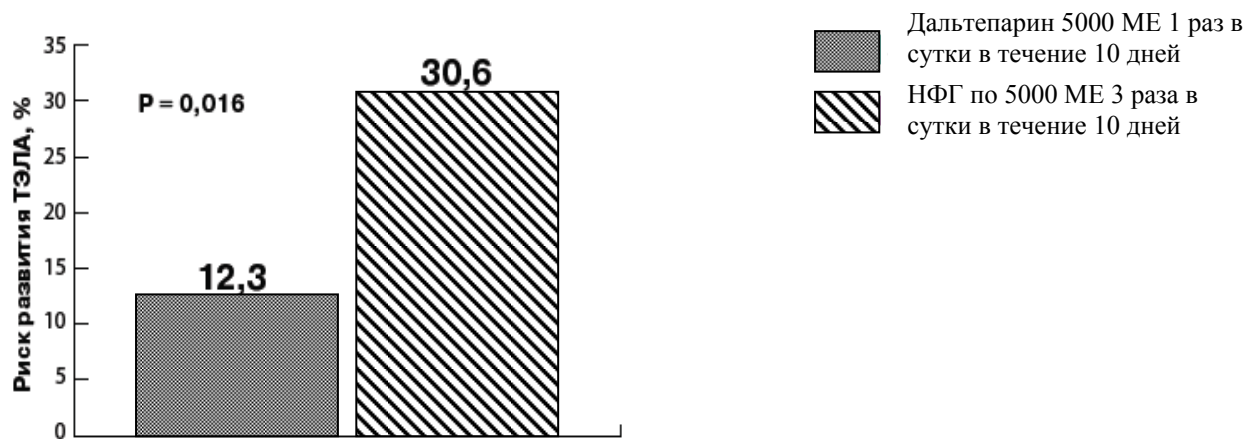
Пациенты были рандомизированы на две группы: 67 больных получали дальтепарин в дозе 5000 МЕ подкожно 1 раз в сутки в течение 10 дней, 69 больных получали НФГ по 5000 МЕ 3 раза в сутки в течение 10 дней. Кровотечений в группе дальтепарина было гораздо меньше по сравнению с группой НФГ [14].

Исследователями был сделан вывод, что дальтепарин более эффективен в профилактике ТГВ бедра и ТЭЛА и безопасен, поскольку общий объем отделяемого по дренажу и объем переливаемой крови были достоверно ниже в группе дальтепарина (рис. 11 и 12).



**Рисунок 11.** Риск развития тромбоза глубоких вен у ортопедических больных

Также в данном исследовании было отмечено трехкратное снижение риска развития по сравнению с НФГ (рис. 12).



**Рисунок 12.** Риск развития ТЭЛА у ортопедических больных

### **Опыт применения фрагмина у больных на программном гемодиализе**

Важнейшей составляющей успешного проведения каждой процедуры экстракорпоральной детоксикации является поддержание такого состояния системы гемостаза, которое позволяет избежать как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Гипокоагуляция гепарином является неотъемлемой частью программного гемодиализа (ГД) при хронической почечной недостаточности. До настоящего времени для гипокоагуляции при гемодиализе широко использовали нефракционированный гепарин (НФГ), к недостаткам которого относятся достаточно высокая частота побочных эффектов и необходимость частого лабораторного контроля. В этой связи при гемодиализе все чаще применяются низкомолекулярные гепарины, в частности, фрагмин.

С целью определения эффективности и безопасности гипокоагуляции при использовании однократной болюсной дозы фрагмина у больных на программном гемодиализе, проведено проспективное контролируемое исследование, продолжавшееся в течение 3 месяцев. В исследовании участвовали 60 больных, 25 из которых назначали фрагмин, а 35 - НФГ. Показано, что фрагмин обеспечивал адекватную гипокоагуляцию практически у всех больных, значительно превосходя НФГ с точки зрения безопасности и удобства применения.

Таким образом, применение дальтепарина для управляемой гипокоагуляции при проведении гемодиализа эффективно и безопасно, что подтверждается как клиническими, так и лабораторными данными [15].

### **Профилактика тромбозов в терапии**

Известно, что аспирин эффективно снижает ближайший и отдаленный риск инфаркта миокарда после эпизода нестабильности при ишемической болезни сердца [16, 17, 18].

В острой фазе внутривенные инфузии гепарина на протяжении 5-7 суток, по меньшей мере, так же эффективны, как и аспирин [19]. Некоторые исследования показали, что комбинация гепарина и аспирина более эффективна, чем только один аспирин, тем не менее, похоже, что эти преимущества также исчезают вскоре после окончания инфузии.

При нестабильной стенокардии отмечается повышение частоты сердечных событий в течение, по меньшей мере, 6-12 недель после острого приступа [20], наряду с усилением процессов коагуляции в течение нескольких месяцев после этого приступа. [21, 22]

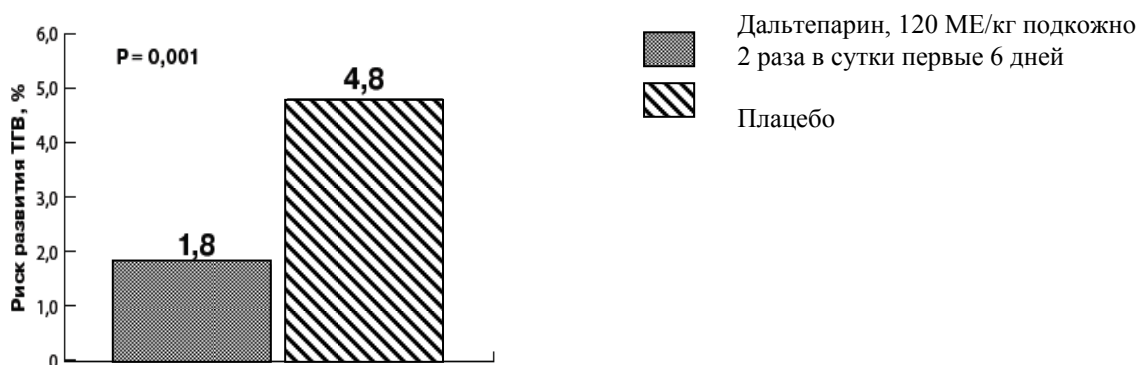
Таким образом, у этих больных может потребоваться более интенсивная антитромботическая терапия. В клинической практике, инфузии гепарина под контролем величины активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) являются трудоемким мероприятием. [23, 24]. Поскольку низкомолекулярный гепарин полностью всасывается и характеризуется меньшим белковым связыванием, он может назначаться без мониторинга, подкожно, в виде одной или двух стандартных доз в сутки [20].

Таким образом, низкомолекулярный гепарин может быть средством более простой кратковременной и эффективной долговременной терапии. Как мы упоминали ранее, дальтепарин натрия (фрагмин) имеет богатую доказательную базу в отношении профилактики и лечения тромбозов, что на примере острой коронарной патологии представлено ниже.

С целью определения влияния комбинации низкомолекулярного гепарина, введенного подкожно, с аспирином и антиангинальными средствами на возникновение новых приступов загрудинных болей было проведено двойное слепое исследование FRISC (Fragmin During Instability Coronary Artery Disease), в которое были включены 1506 больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q.

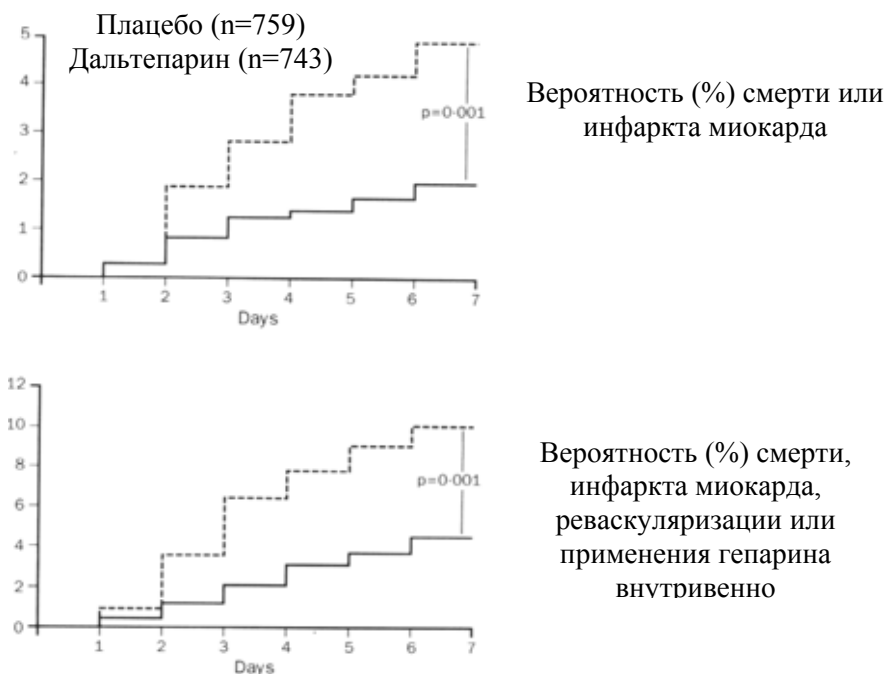
Основная группа больных получала подкожно дальтепарин (фрагмин) в дозировке 120 МЕ на 1 кг массы тела [максимально 10000 МЕ] дважды в сутки на протяжении 6 суток. Последующие 35-45 суток пациенты получали фрагмин в дозе 7500 МЕ один раз в сутки. Первичным критерием оценки была частота летальных исходов или рецидивирующих инфарктов миокарда в течение первых 6 суток. Вторичными критериями оценки были частота летальности или рецидивирующих инфарктов миокарда после 40 и 150 дней, частота операций реваскуляризации или необходимость в назначении гепарина в виде инфузии.

Кроме того, производилась оценка по всем упомянутым параметрам, вместе взятым. В целом, после 6, 40, и 150 суток, летальный исход или новый инфаркт миокарда были отмечены у 3,3%, 9,4% и 14,8% больных, соответственно. Из общего числа 80 смертей, у 76 (95%) причиной смерти была сердечно-сосудистая патология, по большей части вследствие рецидивирующего инфаркта миокарда. В те же самые временные точки, реваскуляризация по поводу нестабильной стенокардии была выполнена у 0,7%, 9,1%, и 15,5% пациентов, и общее количество реваскуляризаций составило 0,8%, 13,8%, и 34,2% соответственно.



**Рисунок 13.** Риск развития инфаркта миокарда и смерти

В течение первых 6 дней, частота смертей и рецидивирования инфаркта миокарда была ниже в группе, получавшей дальтепарин, чем в группе плацебо. Анализ выживаемости показал постоянное увеличение различий в частоте событий в ходе острой фазы (рис. 14).



**Рисунок 14.** Сердечные события в группах дальтепарина и плацебо

Эффективность была одинаковой, вне зависимости от того, начиналось ли лечение менее чем через 24 часа, или после 24 часов, от последнего приступа болей в грудной клетке [25]. Т.о., фрагмин снижает на 63% относительный риск развития рецидива ИМ и смерти через 6 дней после лечения больных с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q по сравнению с плацебо.

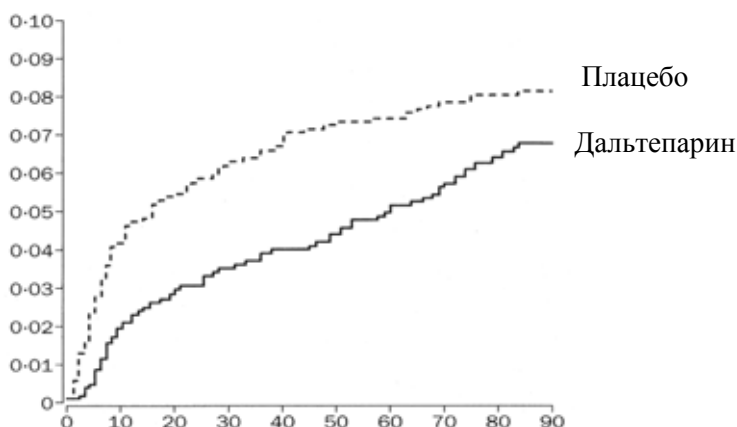
Через 40 дней частота смертей, повторных инфарктов миокарда, потребность в реваскуляризации и потребность во внутривенном введении гепарина оставались ниже в группе, получавшей дальтепарин, чем в группе плацебо. Во время контрольного визита через 4-5 месяцев после окончания лечения существенной разницы в частоте смертей, новых инфарктов миокарда, или потребности в реваскуляризации между группами не было. В течение острой фазы отмечено незначительное число эпизодов массивного кровотечения, и разницы между лечебными группами не было.

Малые кровотечения, главным образом подкожные кровоизлияния в точках инъекций, были более частыми в группе, получавшей дальтепарин, чем в группе, получавшей плацебо, особенно в острой фазе.

Таким образом, лечение подкожным введением дальтепарина по 120 МЕ/кг дважды в день, в добавление к аспирину, должно предприниматься, по меньшей мере, в течение первых 6 суток у больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда не Q-типа с целью облегчения симптоматики и снижения риска новых сердечно-сосудистых событий и осложнений.

В другое проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование FRISC II, целью которого было оценить эффекты долговременного лечения дальтепаринном в сравнении с плацебо у больных, по отношению к которым придерживались стратегии неинвазивного лечения, было включено 3489 больных, с загрудинной болью и депрессией ST или инверсией T. С момента рандомизации все больные получали дальтепарин 120 МЕ/кг каждые 12 часов (максимальная доза 10000 МЕ) подкожно в течение не менее 5 дней до проведения нагрузочного теста и всегда до ранних инвазивных вмешательств. Через 3 месяца в группе дальтепарина отмечалось недостоверное снижение первичного комбинированного критерия оценки, включавшего смертельный исход и инфаркт миокарда.

Достоверное снижение частоты смертельных исходов и инфарктов миокарда отмечалось спустя 30 дней (на 47,0% относительное и на 2,8% абсолютное снижение) (рис. 15).



**Рисунок 15.** Вероятность смерти или инфаркта миокарда

Таким образом, доказано, что долговременное лечение дальтепарином снижает риск смерти, инфаркта миокарда и потребность в реваскуляризационных операциях. [26]

*Исходя из принципов «медицины, основанной на доказательствах», можно прийти к следующим выводам:*

- Дальтепарин натрия (фрагмин) является уникальным представителем группы низкомолекулярных гепаринов, эффективность которого при нестабильной стенокардии в отношении таких показателей как смертность, инфаркт миокарда и рефрактерная стенокардия превышает эффективность стандартного нефракционированного гепарина.
- У пациентов с нестабильной стенокардией низкомолекулярные гепарины назначаются подкожно, дважды в сутки длительностью 3-7 суток.
- Увеличение продолжительности лечения после выписки из стационара не дает дополнительного положительного эффекта.
- Терапия низкомолекулярными гепаринами сопровождается низким риском кровотечений, однако он может возрастать при увеличении длительности лечения. При нестабильной стенокардии терапию низкомолекулярными гепаринами следует комбинировать с ранними инвазивными процедурами по реваскуляризации миокарда. [27]
- Использование фрагмина с целью профилактики позволяет в 3-3,5 раза снизить частоту возникновения послеоперационных тромботических и геморрагических, а также гнойно-воспалительных осложнений. [28]

*Таким образом, имеющаяся доказательная база эффективности и безопасности фрагмина у широкого спектра больных с разнообразной патологией позволяет использовать фрагмин в профилактике и лечении тромботических осложнений у пациентов многопрофильного стационара.*

## Список литературы:

1. Замятин М.Н., Стойко Ю.М., Воробьев А.В. «Профилактика венозных тромбозов у стационарных больных», журн. Consilium-Medicum № 8, 2006
2. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р. «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений» В кн.: Савельев В.С. (ред.) Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001; 390–408.
3. «The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl.): 179S–187S.
4. Kakkar AK. «Can low-molecular-weight heparins improve outcome in patients with cancer?», Cancer Treat Rev. 2002 Jun;28(3):151-5
5. Ockelford P, Jackson S, Turpie AG «Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism», JAMA. 2006 Aug 23;296(8):935-42.
6. Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS «Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery», Br J Surg. 2005 Oct; 92(10):1212-20.
7. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. «Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism», J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23 (10):2123-9. Epub 2005 Feb 7.
8. Czerny M. «Sealing of the mediastinum with a local hemostyptic agent reduces chest tube duration after complete mediastinal lymph node dissection for stage I and II non-small cell lung carcinoma», Ann Thorac Surg 2004;77;1028-1032.
9. Kakkar AJ, Kadziola Z, Williamson RCN et al. Low molecular weight heparin therapy and survival in advanced cancer. Blood 2002; 100: 148a.
10. Lee AY, Julian JA, Levine MN, et al. Impact of dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) on survival: results of a randomized trial in cancer patients with venous thromboembolism (VTE). Proc Am Soc Clin Oncol 22 2003; 846 (abstr): 211.
11. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH et al. Low-molecular weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. Mayo Clin Proc 2006; 81 (6): 758
12. Bick RL. Cancer-associated thrombosis: focus on extended therapy with dalteparin. J Support Oncol 2006; 4 (3): 115-20
13. Dranitsaris G, Eriksson et al. «Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecularweight heparin and unfractionated heparin», J Bone Joint Surgery Am. 1991; 73:484-493.



14. Е.Г. Громова, А.В. Маджуга, О.В. Сомонова, Л.С. Кузнецова, А.Л. Елизарова «Возможности применения фрагмина при проведении гемодиализа онкологическим больным», *Consilium-medicum*, Том 09/N 1/2007
15. Lewis DH, Davis JW, Archibald DC, et al. «Protective effect of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina», *N Eng J Med* 1983; 309: 396-403.
16. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. «Aspirin, sulfinpyrazon, or both in unstable angina: results of a Canadian multicentre trial», *N Eng J Med* 1985; 313: 1369-75.
17. Theroux F, Ouimet H, McCans J, et al. «Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina», *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
18. Theroux F, Waters D, Lam J et al. «Reactivation of stable angina after discontinuation of heparin», *N Eng J Med* 1992; 327: 141-45.
19. The RISC Group. «Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease», *Lancet* 1990; 336: 827-30.
20. Merlini PA, Bauce KA, Oltrona L, et al. «Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction», *Circulation* 1994; 90: 61-68.
21. Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Scipel L. «Alterations of coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin systems in acute and postacute phases in patients with unstable anginas», *Circulation* 1995; 91: 2520-27.
22. Leizorovich A, Simonneau G, Decourus H, Boissel JP. «Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis», *BMJ* 1994; 309:299-304.
23. Green D, Hirsh J, Heit et al. «Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials», *Am Soc Pharm Exp Ther* 1994; 46: 89-109.
24. Hirsh J, Levine MN «Low molecular weight heparin», *J Am Soc Hematol* 1992; 79: 1-17
25. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group, «Low-molecular weight heparin prevented new cardiac events in unstable angina» *The Lancet*, 1996, Vol 347, №9001, p. 561-568
26. Janzon M, Levin LA, Swahn E; Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease II Investigators «Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study», *Lancet*. 1999 Aug 28; 354(9180):708-15.
27. Лопатин Ю.М. «НМГ в лечении нестабильной стенокардии»
28. Гунина Л.М., Егоров И.В., Жевачевский В.В. «Эффективность профилактического применения фрагмина при хирургическом лечении онкологических больных»



**Латинское название:** Фрагмин (Fragmin)

**Групповая принадлежность:** Антикоагулянт прямого действия

**Описание действующего вещества (МНН):** Далтепарин натрия

**Лекарственная форма:** раствор для инъекций, шприц 2500 МЕ 0,2 мл, 10000 МЕ 1 мл

**Регистрационный номер №:** П № 014647/02-2003 от 02.04.2003 г.; П № 014647/01 2003 от 17.01.2003 г.; П № 012506/01-2000 от 18.12.2002 г.

#### **Фармакологическое действие**

Антикоагулянт прямого действия. Представляет собой низкомолекулярный гепарин, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации (с азотистой кислотой) гепарина натрия из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи и подвергнутый дополнительной очистке при помощи ионно-обменной хроматографии.

Состоит из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 5 000 дальтон; при этом 90% имеют молекулярную массу от 2000 до 9000 дальтон; степень сульфатирования - от 2 до 2.5 на дисахарид. Связывает антитромбин плазмы, вследствие чего ингибирует активность фактора Ха и тромбина. На время свертывания крови влияет незначительно. Оказывает слабо выраженное влияние на адгезию тромбоцитов и, таким образом, оказывает меньшее влияние на первичный гемостаз.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры далтепарина не меняются в зависимости от введенной дозы препарата. После п/к инъекции биодоступность далтепарина натрия составляет около 90%. Выведение  $T_{1/2}$  после в/в введения составляет 2 ч, после п/к - 3-5 ч. Выводится, преимущественно, почками. У пациентов с уреимией  $T_{1/2}$  увеличивается.

#### **Показания**

- острый тромбоз глубоких вен
- тромбоз боли легочной артерии
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у больных с острой или хронической почечной недостаточностью
- профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах
- нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ)

#### **Режим дозирования**

Фрагмин нельзя вводить в/м! Для лечения острого тромбоза глубоких вен и тромбоза боли легочной артерии фрагмин вводят п/к 1-2 раза/сутки. При этом можно сразу же начинать терапию непрямыми антикоагулянтами. Такую комбинированную терапию следует продолжать до тех пор, пока протромбиновый индекс не достигнет терапевтического уровня (обычно не ранее, чем через 5 дней). Лечение пациентов в амбулаторных условиях можно проводить в дозах, рекомендованных для терапии в стационаре. При введении 1 раз/сутки доза составляет 200 МЕ/кг массы тела. Разовая доза не должна превышать 18 000 МЕ. При введении 2 раза/сутки разовая доза составляет 100 МЕ/кг. Мониторинг противосвертывающей активности препарата можно не проводить, но следует учитывать, что это может потребоваться при лечении определенных групп пациентов. Рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме крови должна составлять 0.5-1 МЕ анти-Ха/мл. Для профилактики свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации фрагмин вводят в/в. Пациентам с хронической почечной недостаточностью или пациентам без риска развития кровотечения в анамнезе как правило требуется незначительная коррекция режима дозирования, поэтому нет необходимости в частом мониторинге уровня анти-Ха. При введении рекомендованных доз во время гемодиализа обычно достигается уровень активности анти-Ха 0.5-1 МЕ/мл. При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации не более 4 часов препарат вводят в/в струйно по 30-40 МЕ/кг массы тела с последующим в/в капельным введением со скоростью 10-15 МЕ/кг/ч, либо однократно струйно в дозе 5000 МЕ. При продолжительности гемодиализа или гемофильтрации более 4 часов проводят в/в струйное введение препарата в дозе из расчета 30-40 МЕ/кг с последующим введением 10-15 МЕ/кг/ч. При применении Фрагмина у пациентов с острой почечной недостаточностью или у пациентов с высоким риском кровотечения препарат вводят в/в струйно из расчета 5-10 МЕ/кг, с последующим в/в капельным введением со скоростью 4-5 МЕ/кг/ч. При проведении экстренного гемодиализа требуется более тщательный мониторинг уровня активности анти-Ха, поскольку диапазон терапевтических доз для таких больных гораздо уже. Уровень активности анти-Ха должен находиться в пределах 0.2-0.4 МЕ/мл. Для профилактики тромбообразования при хирургических вмешательствах Фрагмин вводят п/к. Мониторинг противосвертывающей активности, как правило, не требуется. При применении препарата в рекомендованных дозах максимальные концентрации в плазме составляют от 0.1 до 0.4 МЕ анти-Ха/мл. При проведении операции в общей хирургической практике у пациентов с риском развития тромбоза осложнений препарат вводят п/к в дозе 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем после операции по 2500 МЕ/сутки (каждое утро) в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме (обычно 5-7 дней). Пациентам с дополнительными факторами риска развития тромбоза осложнений (в т.ч. пациентам со злокачественными опухолями) фрагмин следует применять в течение всего периода, пока пациент находится на постельном режиме. При этом при начале терапии за день до операции фрагмин вводят п/к в дозе 5000 МЕ вечером накануне операции, затем после операции по 5000 МЕ каждый вечер.

При начале терапии в день проведения операции вводят п/к 2500 МЕ за 2 ч до операции и 2500 МЕ через 8-12 ч, но не ранее, чем через 4 ч после окончания операции; затем со следующего дня каждое утро по 5000 МЕ. При проведении ортопедических операций (например, при эндопротезировании тазобедренного сустава) фраксин следует вводить в течение до 5 недель после операции, выбрав один из альтернативных режимов дозирования. При начале терапии вечером накануне операции разовая доза для п/к введения составляет 5000 МЕ, и препарат вводят вечером накануне операции и затем каждый вечер после операции. При начале терапии в день операции фраксин вводят п/к в дозе 2500 МЕ за 2 ч до операции и 2500 МЕ через 8-12 ч, но не ранее, чем через 4 ч после окончания операции; затем со следующего дня каждое утро по 5000 МЕ. При начале терапии после операции препарат вводят п/к в дозе 2500 МЕ через 4-8 ч после операции; затем со следующего дня по 5000 МЕ/сутки. При нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без патологического зубца Q рекомендованная максимальная концентрация препарата в плазме должна составлять 0.5-1 МЕ анти-Ха/мл (одновременно целесообразно проводить терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе от 75 до 325 мг/сут). Фраксин вводят п/к по 120 МЕ/кг массы тела каждые 12 ч. Максимальная доза не должна превышать 10 000 МЕ/12 ч. Терапию следует продолжать до тех пор, пока клиническое состояние не станет стабильным (обычно не менее 6 дней) или дольше (на усмотрение врача). Затем рекомендуют перейти к длительной терапии фраксином в постоянной дозе вплоть до проведения реваскуляризации (чрескожные вмешательства или аорто-коронарное шунтирование). Общая длительность терапии не должна превышать 45 дней. Доза Фраксина подбирается с учетом пола и массы тела пациента. Женщинам с массой тела менее 80 кг и мужчинам с массой тела менее 70 кг препарат следует вводить п/к по 5000 МЕ каждые 12 часов. Женщинам с массой тела 80 кг и более и мужчинам с массой тела 70 кг и более следует вводить по 7500 МЕ каждые 12 часов.

#### ***Побочное действие***

Со стороны системы кровотока и свертывающей системы крови: редко – обратимая неиммунная тромбоцитопения, кровотечение (при применении в высоких дозах); в отдельных случаях – иммунная тромбоцитопения (с или без тромботических осложнений); развитие спинальной или эпидуральной гематомы.

Со стороны пищеварительной системы: в отдельных случаях – преходящее повышение активности печеночных трансаминаз.

Местные реакции: гематома в месте инъекции, болезненность; редко – некроз кожи. В отдельных случаях – анафилактические реакции

#### ***Противопоказания***

- кровотечение (клинически значимое, например из ЖКТ на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, внутричерепное кровотечение), иммунная тромбоцитопения (вызванная гепарином) в анамнезе или подозрение на нее
- недавние травмы или оперативные вмешательства на ЦНС, органах зрения, слуха
- септический эндокардит, выраженные нарушения со стороны свертывающей системы крови
- повышенная чувствительность к дальтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам и/или к гепарину.

В связи с высоким риском кровотечения фраксин в высоких дозах (применяемых, для лечения тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q на ЭКГ) нельзя назначать пациентам, которым планируется проведение спинальной или эпидуральной анестезии, или других процедур, сопровождающихся люмбальной пункцией.

#### ***Беременность и лактация***

При применении у беременных не было выявлено неблагоприятного влияния на течение беременности, а также на здоровье плода и новорожденного. При использовании фраксина во время беременности риск неблагоприятного влияния на плод оценивается как низкий. Однако, поскольку возможность неблагоприятного влияния нельзя полностью исключить, фраксин можно назначать только по строгим показаниям, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск. При необходимости применения фраксина при беременности необходимо проводить мониторинг противосвертывающей активности препарата. В экспериментальных исследованиях не выявлено тератогенное или фетотоксическое действие препарата. Не установлено, выделяется ли дальтепарин натрия с грудным молоком.

#### ***Передозировка***

Антикоагулянтный эффект дальтепарина натрия можно устранить введением протамина сульфата (средство неотложной терапии). 1 мг протамина частично ингибирует 100 МЕ дальтепарина натрия (и хотя отмечается полная нейтрализация индуцированного увеличения времени свертывания, но от 25 до 50% анти-Ха-активности дальтепарина натрия все же сохраняется).

#### ***Лекарственное взаимодействие***

При одновременном применении с препаратами, влияющими на гемостаз, такими как НПВС, тромболитические средства, другие антикоагулянты, а также ингибиторы функции тромбоцитов, возможно усиление противосвертывающего эффекта фраксина. При совместном применении фраксина с антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, тетрациклинами, аскорбиновой кислотой возможно ослабление действия фраксина. Фраксин совместим с изотоническим раствором натрия хлорида (9 мг/мл), изотоническим раствором глюкозы (50 мг/мл).

#### ***Условия и сроки хранения***

Фраксин следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года. Препарат отпускается по рецепту.

*Описание препарата «Фраксин» не предназначено для назначения лечения без участия врача*