

## ГЕПАРИН: ИСТОРИЯ, РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Д.В.Гуляев

Школа здравоохранения Национального университета "Киево-Могилянская академия"

*Ты с алтаря прошедших лет  
Возьми огонь, а не золу*

*Jean Jaures (1859–1914)*

### Реферат

*Гепарин – разнородная смесь гликозаминогликанов со сложной структурой и широким диапазоном молекулярной массы – имеет уже почти 100-летнюю историю, но остается одним из основных средств для лечения и профилактики тромбозов. Он настолько уверенно вошел в повседневную практику, что некоторые особенности его применения остаются вне фокуса внимания клиницистов. Долгая история применения гепарина побуждает к дальнейшему совершенствованию антитромботического лечения.*

### Долгий путь от антикоагулянтного действия "экстракта ткани печени" до "нефракционированного гепарина" и "гепарина низкой молекулярной массы"<sup>†</sup>

Хотя об антикоагулянтных свойствах экстрактов из тканей организма сообщалось еще начиная с 1880 года [48], а об антикоагулянтном действии экстракта из печени было сообщено в 1912 г. [16], гепарин был открыт совершенно случайно при поиске веществ, провоцирующих свертывание крови. В 1916 г. студент-медик Jay McLean, работавший в лаборатории профессора William H. Howell в университете Дж.Хопкинса, занимался выделением тканевого тромбопластина из экстрактов мозга, сердца и печени и отметил, что тромбопластическая активность экстрактов печени снижалась по мере хранения, а после долгого хранения экстракт печени мог даже удлинять продолжительность свертывания. В том же году McLean опубликовал суть своего открытия и назвал проявившие антикоагулянтную активность вещества "фосфатидами из сердца и печени" [34].

В последующем McLean несколько раз возобновлял экспериментальные исследования гепарина, но, увлекшись клинической практикой, вскоре окончательно их забросил. История этого открытия была описана McLean лишь незадолго до его смерти, а опубликована уже после смерти – в 1957 г. [35], цит. по [54]:

"Howell поставил передо мной задачу поиска тромбопластической субстанции в организме. Он полагал, что это полученный из мозга цефалин, но, конечно, знал, что тромбопластическое вещество из мозга представляло собой смесь – неочищенный экстракт, хотя и мощное тромбопластическое средство. Он получал его, вымачивая ткань мозга, распластывая ее на стекле, высушивая над газовым

пламенем в духовке, экстрагируя в эфире, отставив, концентрируя эфирный экстракт и, наконец, преципитируя спиртом. Этот преципитат и был его тромбопластической субстанцией. Он использовал его в экспериментах по свертыванию крови. Это вещество сохранялось в стеклянных емкостях с притертой пробкой, герметизированной вазелином, поскольку было отмечено, что доступ воздуха уменьшает его способность ускорять тромбообразование. В течение трех месяцев оно приходило в негодность. Моей задачей было установить, какая часть этого неочищенного экстракта была активным ускорителем процесса тромбообразования, и с этой целью приготовить настолько чистый цефалин, насколько возможно, и определить, оказывает ли он тромбопластическое действие. Я должен был также исследовать другие компоненты этого неочищенного эфирно-спиртового экстракта. Читая немецкую химическую литературу по фосфатидам, я обнаружил статьи, описывающие экстракты из сердца и печени, полученные в ходе процесса, аналогичного тому, каким получали цефалин из мозга. Таким образом, это могли быть сердечный и печеночный цефалины, но назывались они куорин (из сердца) и гепарфосфатида (из печени). Я расценил эту исследовательскую программу как логическое дополнение к проблеме, поставленной передо мной д-ром Howell. Он не знал о куорине и гепарфосфатидах. Я приготовил куорин и гепарфосфатида, и оба они были коричневыми, а не желтоватыми, как цефалин, и не обладали свойственным ему "рыбным" запахом. Оба этих вещества оказывали гораздо меньшее ускоряющее действие на свертывание крови, чем цефалин. Чем более "очищенными" (эфирным экстрагированием в алкоголь) были эти вещества, тем слабее становилась их тромбопластическая активность. Один и тот же процесс использовался

\* Этот эпиграф (в оригинале "Take from the altars of the past the fire, not the ashes") "заимствован" из статьи M.Verstraete [54].

<sup>†</sup> Часто встречающийся в русскоязычной медицинской литературе термин "низкомолекулярный гепарин" не вполне корректен по своей сути по двум причинам: (1) Любой гепарин – как нефракционированный, так и тот, который в этой статье будет фигурировать под названием "гепарин низкой молекулярной массы", – по определению представляет собой полимер, т.е. высокомолекулярное соединение, а понятие "низкомолекулярное высокомолекулярное соединение" – очевидно абсурдно; (2) Русскоязычные специалисты не придумали гепарин и его производные, а почерпнули знания о них из англоязычной литературы, потому и выдумывали термины для этого вещества и группы лекарственных средств мы едва ли имеем моральное право. В английском языке используется термин "low molecular weight heparin", что в переводе на русский язык означает "гепарин низкого молекулярного веса", однако в рамках научной терминологии в этом контексте было бы правильнее говорить не о весе, а о массе. Потому в этой статье используется более корректный термин – "гепарин низкой молекулярной массы", или ГНММ.

для экстракции из мозга, сердца и печени. И все же, конечный продукт из мозга почти полностью состоял из цефалина, тогда как из сердца и особенно печени получалось что-то другое, смешанное с цефалином. Были заготовлены многочисленные партии куорина и гепарфосфатида, которые время от времени исследовались с целью определить, утрачивал ли экстракт тромбопластическую активность, как это происходило с экстрактом из мозга. Если бы я не сохранил их, то, возможно, не обнаружил бы гепарин. Это было судьбоносное решение. Различные партии исследовались до тех пор, пока тромбопластическая активность исчезала, но две из числа первых не только утратили тромбопластическую активность, но даже несколько замедляли свертывание. Конечно, у меня и мысли не было об антикоагулянте, но передо мной были результаты эксперимента, и я повторял исследования до тех пор, пока убедился, что экстракт из печени (больше, чем из сердца) оказывал сильное антикоагулянтное действие после того, как содержащийся в нем цефалин утрачивал свою тромбопластическую активность".

Лишь после своей смерти McLean был признан первооткрывателем гепарина.

Howell и Holt продолжили эти исследования и первыми ввели в обиход термин "гепарин" [25], а вскоре после этого добились некоторой очистки этого вещества [26] и описали некоторые из его химических и физиологических свойств [27].

В 1920-е годы в компании Connaught Laboratories в Канаде проводились исследования по разработке промышленного выделения инсулина и гепарина с целью их клинического использования. Помощник директора компании – Charles H. Best – вместе с молодым химиком-органиком Arthur Charles и другими сотрудниками проводили разносторонние исследования гепарина. Они обнаружили, что гепарин может быть выделен из различных органов [8], и в 1933 г. они выделили гепарин в довольно высоко очищенном состоянии [49], а затем выделили большие количества гепарина из бычьих легких [9]. В последующем они внесли немалый вклад в изучение химической структуры гепарина [10].

В это же время в Швеции – в Karolinska Institutet – Eric Jorges с сотрудниками, применив метод метакроматического окрашивания, обнаружили, что важным местом хранения гепарина в организме являются гранулы тучных клеток. Затем, используя предложенный Charles и Scott метод экстракции, Jorges с соавторами обнаружили, что капсула печени (глиссонова капсула), богатая тучными клетками, содержит гепарина в 10 раз больше, чем паренхима печени [30], что подтвердило их предыдущее наблюдение.

Естественно, что обнаружение антикоагулянтных свойств гепарина не осталось незамеченным клиницистами и исследователями, занимавшимися проблемами тромбоза. Однако препараты гепарина, полученные в Канаде, были недостаточно очищенными. При их применении в качестве антикоагулянта с целью заготовки донорской крови они вызывали сильную головную боль, озноб, тошноту [33]. Уже в первых экспериментах с введением гепарина собакам при моделировании у них тромбоза было отмечено, что токсические эффекты обусловлены недостаточной очисткой препарата [39]. В 1936 г. Hedenius и Wilander,

используя произведенный в Швеции высокоочищенный гепарин, впервые выполнили внутривенную гепаринизацию сами себе [20]. Они обнаружили, что для обеспечения полного угнетения свертываемости у человека нужно не менее 100 мг гепарина, тогда как усилиями химиков было добыто всего 6 г. Производство очищенного гепарина в больших масштабах было довольно быстро налажено компанией Vitrum, благодаря чему в 1937 г. – через 20 лет после открытия гепарина – было начато его клиническое применение. Следует отметить, что хотя в литературе об истории гепарина эти 20 лет называют большим сроком, в наше время от выявления лечебного действия вещества до начала его применения в качестве лекарственного средства проходит обычно не меньше времени. Итак, первым клиницистом, применившим гепарин в лечении больного, был шведский хирург Clarence Crafoord, который в университете г.Лунда занимался лечением тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде [13]. Crafoord применил гепарин в лечении 325 послеоперационных больных, а его коллега и земляк – акушер Wetterdal – у 309 родильниц. Их подвергли суровой критике за то, то они "на некоторое время сделали своих больных гемофиликами". Однако результаты их рискованного клинического эксперимента оказались поразительными: на основании предшествующих статистических данных можно было ожидать, что среди этих больных смертность от тромбоэмболии должна бы составить 3-4%, но среди больных, которым проводилось лечение гепарином, не было отмечено ни одного смертельного случая вследствие ТЭЛА, тогда как частота геморрагических и других осложнений была расценена как вполне приемлемая. Вскоре после этого подобное исследование, включившее 260 больных, выполнили Murgau с соавт. в Торонто (Канада), и их результаты были столь же благоприятны [40]. А затем было показано и благоприятное действие гепарина при лечении уже развившегося тромбоза.

Довольно скоро после начала применения гепарина в клинической практике было обнаружено, что он оказывает антикоагулянтное действие только при наличии в плазме некоего компонента [7], который был назван кофактором гепарина [37, 57]. В 1960-70-е годы он выделен в чистом виде переименован в антитромбин-III [1], и был описан механизм его действия [47]. В начале 1980-х годов был обнаружен еще один активируемый гепарином ингибитор тромбина, названный "кофактор-II гепарина" [51].

На протяжении первых четырех десятилетий применения гепарин вводили исключительно внутривенно – либо периодическими инъекциями, либо постоянной инфузией. В 1980 г. Каккаг и соавт. обнаружили эффективность и безопасность подкожного введения гепарина в профилактике тромбоэмболических осложнений у послеоперационных больных [31], что существенно упростило профилактическое применение гепарина.

К этому же времени многое было достигнуто в очистке, изучении химии и механизмов действия гепарина. Было установлено, что антикоагулянтная активность гепарина осуществляется в основном за счет активации им образования молекулярного комплекса между анти-

тромбином-III и протеазами свертывающей системы, блокировавшего их активность и участие в коагуляционном каскаде (табл. 1). Хотя термин "антитромбин" прочно вошел в лексикон, он неправилен по своей сути [54], поскольку этот белок оказывает ингибирующее действие не только на тромбин, но и на другие факторы свертывания (XII, XI, IX, X) в их активированных формах, а также на плазмин и калликреин. И все же, ингибирование антитромбином тромбина и фактора Ха, которое тысячекратно усиливается при участии гепарина, играет критически важную роль в ингибировании свертывания (рис. 1А). Были описаны также многочисленные функции гепарина, помимо антитромботической (рамка 1).

Основная часть антикоагулянтной активности обычного (нефракционированного) гепарина как лекарственного средства обеспечивается небольшой функционально активной фракцией молекул с высоким сродством к антитромбину. Остальные молекулы не проявляют значимой антикоагулянтной активности, но могут оказывать многочисленные неблагоприятные действия. На основании многолетнего опыта применения нефракционированного гепарина были установлены и подробно описаны неблагоприятные действия гепарина (рамка 2) и недостатки нефракционированного гепарина как лекарственного средства (рамка 3). Было установлено также, что молекулы гепарина, имеющие в своем составе менее 18 моносахаридных структурных единиц, но содержащие пентасахаридные фрагменты, способные связываться с антитромбином, недостаточно длинны,

чтобы образовать трехкомпонентное соединение с антитромбином и тромбином, а потому не инактивируют тромбин, но сохраняют способность к инактивации фактора Ха [11, 43] (проясняющая иллюстрация представлена на рис. 1Б). Обнаружение того, что гепарины низкой молекулярной массы (ГНММ) умеренно удлиняют время свертывания (что свидетельствует об отсутствии ингибирования тромбина), но сохраняют способность усиливать ингибирование антитромбином фактора Ха, вселило надежду на возможность того, чтобы, по образному выражению Verstraete, "отделить антитромботические свойства (ингибирование фактора Ха) от антикоагулянтных свойств (ингибирование тромбина)" [54], что позволило бы избежать кровоточности, вызываемой нефракционированным гепарином. Предпосылкой для такого допущения представляется важность ингибирования каскада свертывания настолько рано, насколько возможно, и при этом не вызвать нарушения нормального гемостаза; благодаря этому в случае повреждения сосуда сохраняется способность к местному образованию тромбина в количестве, достаточном для эффективного гемостаза [54]. Потому первоначально высказывалось предположение о том, что соотношение активностей против фактора Ха и тромбина является едва ли не основным фактором, определяющим преимущества ГНММ перед нефракционированным гепарином. Однако в последующем было показано, что активность против фактора Ха – необходима, но недостаточна для антитромботического действия гепарина, и молекулы гепарина с размерами, достаточ-

**Таблица 1.** Резюме антитромботических эффектов гепарина [22]

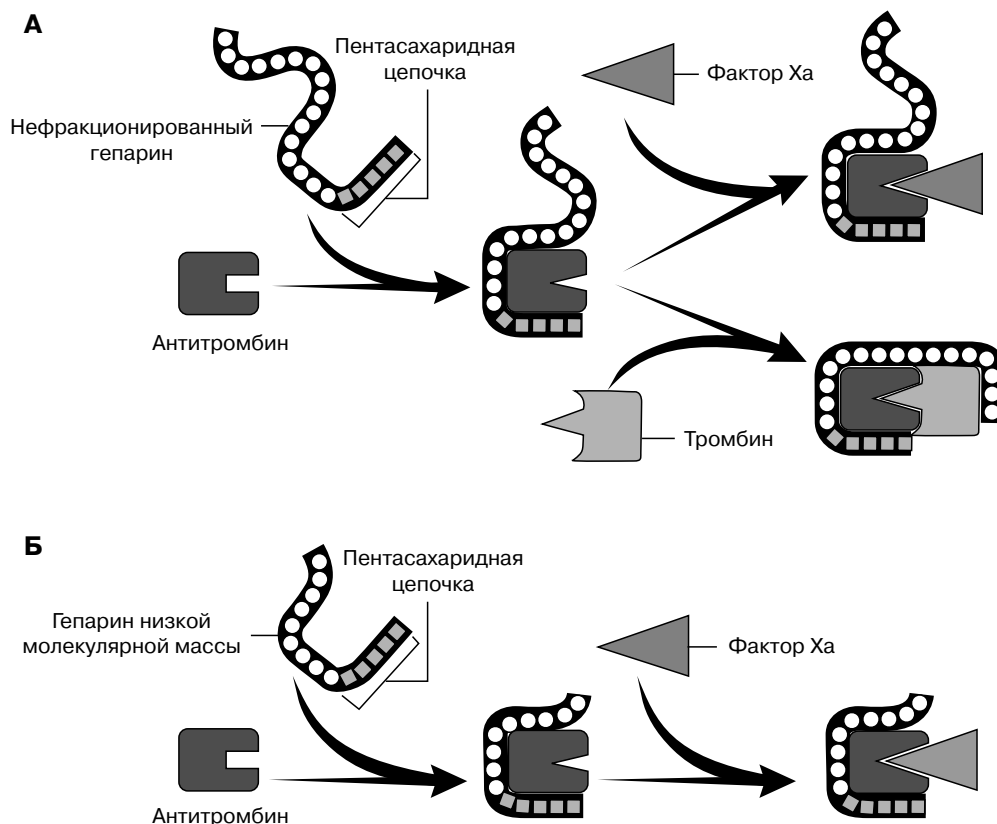
Эффект	Комментарий
Связывается с антитромбином-III и катализирует инактивацию факторов IIa, Ха, IX, XIa	Основной механизм антикоагулянтного действия осуществляется приблизительно третью молекул гепарина, содержащих особый пентасахаридный фрагмент, способный к связыванию с антитромбином-III.
Связывается с кофактором-II гепарина и катализирует инактивацию фактора IIa	Это антикоагулянтное действие требует очень высокой концентрации гепарина и осуществляется гепарином с высоким и низким сродством к антитромбину-III.
Связывается с тромбоцитами	Ингибирует функцию тромбоцитов и играет роль в развитии геморрагических эффектов гепарина. Фракции с высокой молекулярной массой оказывают это действие в большей мере, чем фракции с низкой молекулярной массой. У некоторых больных этот эффект приводит к вызванной гепарином тромбоцитопении.

**Рамка 1.** Функции гепарина [5]

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антикоагулянтная</li> <li>• Антитромботическая</li> <li>• Противовоспалительная</li> <li>• Усиление агрегации тромбоцитов (в низких дозах)</li> <li>• Угнетение агрегации тромбоцитов (в высоких дозах)</li> <li>• Стимуляция фибринолиза</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация липопротеин-липазы</li> <li>• Ингибирование гиперплазии гладких мышц</li> <li>• Повышение электроотрицательного потенциала эндотелия</li> <li>• Угнетение секреции альдостерона</li> </ul> |
|---|---|

**Рамка 2.** Возможные неблагоприятные явления при применении гепарина [21]

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вызванная гепарином тромбоцитопения</li> <li>• Вызванная гепарином тромбоцитопения с тромбозом</li> <li>• Остеопороз</li> <li>• Местная крапивница в местах подкожных инъекций</li> <li>• Анафилактоидные реакции</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Некроз кожи</li> <li>• Гиперальдостеронизм</li> <li>• Гиперкалиемия</li> <li>• Алопеция</li> </ul> |
|---|---|



**Рисунок 1.** Катализ опосредованной антитромбином инактивации тромбина и фактора Ха нефракционированным гепарином и гепарином низкой молекулярной массы [59]

Взаимодействие нефракционированного гепарина или гепарина низкой молекулярной массы с антитромбином осуществляется посредством пентасахаридной цепочки. Связывание их с антитромбином вызывает конформационные изменения в его реактивном центре, которые ускоряют его взаимодействие с фактором Ха. Вследствие этого как нефракционированный гепарин, так и ГНММ катализируют инактивацию фактора Ха антитромбином. В отличие от ингибирования фактора Ха, катализ опосредованной антитромбином инактивации тромбина требует формирования трехкомпонентного комплекса гепарин-антитромбин-тромбин, в котором могут принять участие только цепи гепарина, имеющие не менее 18 сахаридных остатков. Это объясняет, почему гепарины низкой молекулярной массы ингибируют тромбин в меньшей мере, чем нефракционированный гепарин.

ными для ингибирования не только фактора Ха, но и тромбина, также необходимы.

В результате многочисленных лабораторных и клинических исследований было установлено существенное различие свойств ГНММ и нефракционированного гепарина (табл. 2), что обуславливает важные клинические преимущества ГНММ (рамка 4). Это обусловило большой интерес фармацевтических компаний к разработке и внедрению препаратов ГНММ, и в настоящее время на мировом рынке существует уже более десятка препаратов, некоторые из которых представлены в табл. 3.

### Гепарины низкой молекулярной массы – взаимозаменяемые аналоги или группа различных препаратов?

Разные препараты ГНММ имеют сходные механизмы действия, и потому их иногда рассматривают как однородную группу. Однако поскольку их получают из нефракционированного гепарина разными способами, их состав не одинаков, что может обуславливать различия их свойств. Хотя исследований, непосредственно сравнивавших свойства разных препаратов ГНММ, было выполнено немного, все они

свидетельствуют о разнородности этой группы препаратов. В частности, они различаются по соотношению активностей против фактора Ха и тромбина и фармакокинетическим свойствам [12, 29]. Различия соотношения фракций, входящих в состав разных препаратов ГНММ, могут обуславливать различия не только фармакокинетических, но и фармакодинамических свойств, обусловленные разным соотношением воздействия на отдельные компоненты свертывающей системы (фактор Ха, фактор Па и др.), а также разной выраженностью воздействия на другие "точки приложения" ГНММ, не имеющие непосредственного отношения к коагуляционному гемостазу, но способные косвенно на него влиять: адгезию и агрегацию тромбоцитов, электрический потенциал эндотелиоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, воспаление, и т.п. И действительно, было показано, что разные препараты ГНММ проявляют разную активность против фактора Ха и тромбина и характеризуются разными соотношениями этих активностей, разной способностью вызывать кровотечения [29]. Потому многие авторы указывают на необходимость рассматривать разные препараты ГНММ как индивидуальные отдельные препараты, не являющиеся взаимозаменяемыми. Для каждого препарата

**Рамка 3.** Недостатки гепарина [22]

- **Фармакокинетические**
  - Гепарин связывается с белками плазмы и эндотелиоцитами, что обуславливает его низкую биодоступность при применении в низких дозах, непостоянство соотношения эффекта и дозы, и резистентность некоторых больных к лечению гепарином
- **Биофизические**
  - Комплекс гепарина с антитромбином III не может достичь тромбина, связанного с фибрином, и фактора Ха, связанного с тромбоцитами
- **Гемостатические**
  - Гепарин нарушает функции тромбоцитов, что играет роль в его воздействии на гемостаз

**Таблица 2.** Сравнение основных свойств нефракционированного гепарина и гепаринов низкой молекулярной массы [6, 24, 52]

	ГНММ	ГНММ
Среднее число сахаридных остатков	40–50	13–22
Средняя молекулярная масса, кДа	12–15	4–6,5
Диапазон молекулярных масс фрагментов в составе, кДа	4–30	2–10
Отношение активностей против факторов Ха и IIa	1:1	2:1–4:1
Ингибирование функций тромбоцитов	Выраженное	Умеренное
Ингибирование тромбоцитарным фактором-4	Да	Нет
Биодоступность	30–50%	92–100%
Период полуэлиминации		
– При внутривенном введении	1 ч	2 ч
– При подкожном введении	2 ч	4 ч
Связывание с эндотелием	Да	Нет
Связывание с белками	HRGP, фибронектин, витронектин, тромбоцитарный фактор 4, фактор вон Виллебранда	Витронектин
Зависимость клиренса от дозы	Да	Нет
Элиминация	Почками и печенью	Почками
Мониторинг	Рутинно АЧТВ	Количественное определение активности против фактора Ха (рутинно не применяется)
Частота вызванной гепарином тромбоцитопении	Высокая	Низкая
Частота остеопороза	Высокая	Низкая
Усиление сосудистой проницаемости	Да	Нет
Усиление микрососудистой кровоточивости	Выраженное	Умеренное

*АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ГНММ – гепарины низкой молекулярной массы; НФГ – нефракционированный гепарин*

должны быть сформулированы свои показания и противопоказания к применению и свои режимы дозирования, основанные на результатах соответствующих лабораторных и клинических исследований [12, 18, 29]. Вместе с тем, следует отметить, что обычно клиническое значение выявленных различий фармакокинетики и фармакодинамики не вполне понятно. Исследования, непосредственно сравнивающие разные ГНММ в клинической практике, – немногочисленны, и результаты их не всегда соответствуют ожиданиям, основанным на лабораторных различиях. К тому же, большинство из представленных на рынке препаратов ГНММ начинают свою "карьеру" с одного-двух показаний (обычно профилактика тромбоэмболических осложнений в ортопедии и/или хирургии), но по мере появления результатов новых исследований перечень показаний обычно расширяет-

ся, и после нескольких лет существования на рынке включает профилактику и лечение венозного и артериального тромбоза – так было почти со всеми ГНММ "первого поколения", и такая же тенденция отмечается в "рыночных судьбах" новых препаратов.

### **Гепарины низкой молекулярной массы: важные особенности применения, о которых не все знают**

ГНММ уверенно вошли в рутинную практику профилактики и лечения венозного и артериального тромбоза, однако следует уделить особое внимание их применению в некоторых обстоятельствах, которые в этой статье будут лишь вкратце упомянуты, хотя каждое из них заслуживает отдельного детального рассмотрения.

**Рамка 4.** Преимущества гепаринов низкой молекулярной массы (по [22, 59], с дополнениями)

#### Убедительные преимущества

- **Отсутствие связывания с белками плазмы и эндотелиальными клетками**
  - Хорошая биодоступность в низких дозах
  - Более предсказуемое антикоагулянтное действие
  - Независимый от дозы механизм клиренса
  - Стабильность зависимости клинического ответа от дозы: Отсутствие необходимости в мониторинге
  - Более продолжительное нахождение в плазме:
- **Возможность однократного в сутки подкожного введения**
  - Более высокая способность к инаktivации фактора Ха, чем тромбина
  - Меньшая способность вызывать кровоточивость
- **Меньшее связывание с тромбоцитами**
  - Меньшая способность провоцировать вызванную гепарином тромбоцитопению
- **Меньшее связывание с остеобластами**
  - Меньшая способность вызывать остеопороз

#### Возможные преимущества

- **Отсутствие воздействия на тромбоциты и эндотелий**
  - Меньшая способность вызывать кровоточивость

У больных, перенесших эндопротезирование крупных суставов, профилактическое лечение антикоагулянтами, начатое после хирургического вмешательства, хотя и снижает риск тромбоэмболических осложнений, но не обеспечивает полной защиты, и у 20% больных осложнения все же развиваются, что может быть обусловлено формированием тромбов во время операции. Потому высказывалось мнение о возможной целесообразности начала профилактического лечения до операции [59], несмотря на то, что такая тактика может сопровождаться затруднениями при обеспечении хирургического гемостаза, а также риском серьезных геморрагических осложнений (кровотечений в позвоночный канал с возможным сдавлением спинного

мозга) при эпидуральной или спинальной анестезии, хотя осложнения последнего рода встречаются редко [4].

Поскольку время полуэлиминации ГНММ, хотя и превышает таковое нефракционированного гепарина, но все же составляет лишь несколько часов, представляется целесообразным их введение два раза в сутки. Однако было показано, что если их введение было начато до операции (общехирургической или ортопедической), то они эффективны и при однократном в сутки применении [42]. Однако если лечение было начато после операции, то у больных, перенесших ортопедические операции, более эффективным было введение ГНММ два раза в сутки [46, 50]. При лечении состоявшегося тромбоза препараты ГНММ вводились в большинстве исследований 2 раза в сутки, однако сообщалось, что ГНММ может быть столь же эффективным и безопасным, как нефракционированный гепарин, и при однократном в сутки введении [28].

Поскольку ГНММ, в отличие от варфарина, не проникают через плаценту [19], и несколькими небольшими исследованиями показана из безопасности и эффективности при беременности [36], они являются препаратами выбора для применения у беременных. Однако при их применении в лечебных дозах целесообразно проведение мониторинга активности против фактора Ха [23].

Больных с почечной недостаточностью обычно не включали в клинические исследования применения ГНММ с целью профилактики или лечения венозного тромбоза, потому убедительных данных, обосновывающих какие-либо особенности применения ГНММ при почечной недостаточности, нет. При их применении с целью профилактики венозного тромбоза обычно нет необходимости в коррекции дозы и мониторинге антитромботического действия. Однако при лечении тромбоэмболических осложнений у больных с выраженной почечной недостаточностью рекомендуется применять инфузию нефракционированного гепарина с соответствующим мониторингом [23].

У больных с выраженным ожирением рекомендуется определять дозировку ГНММ, в том числе – при профилактическом применении, с поправками на массу

**Таблица 3.** Сравнение препаратов гепаринов низкой молекулярной массы (по [59] с дополнением)

Препарат	Метод расщепления	Средняя молекулярная масса	Отношение активностей против факторов Ха и IIa*
Нефракционированный гепарин		15000	1
Ардепарин (Нормифло)	Перекисная деполимеризация	6000	1,9
Бемипарин (Цибор)	Химическая деполимеризация (β – элиминация)	3600	8
Дальтепарин (Фрагмин)	Деполимеризация азотной кислотой	6000	2,7
Надропарин (Фраксипарин)	Деполимеризация азотной кислотой	4500	3,6
Ревипарин (Кливарин)	Деполимеризация азотной кислотой, хроматографическая очистка	4000	3,5
Тинзапарин (Иннохеп)	Расщепление гепариназой	4500	1,9
Эноксапарин (Клексан)	Бензилирование и щелочная деполимеризация	4200	3,8

\* Отношения были рассчитаны при делении активности против фактора Ха на активность в отношении тромбина (фактора IIa). Приведены показатели, представленные производителями

тела, поскольку стандартные профилактические дозы у них недостаточно эффективны, а применение у таких больных ГНММ в соответствующим образом повышенных дозировках обычно не сопровождается повышением риска геморрагических осложнений [23].

В настоящее время нет известного способа быстро прекратить антикоагулянтное действие ГНММ [45]. Хотя протамин сульфат в эквимолярных дозах обеспечивает полное прекращение действия нефракционированного гепарина, он не обеспечивает полной нейтрализации активности ГНММ против фактора Ха. Сообщалось об успешном применении рекомбинантного активированного фактора VII для лечения серьезных кровотечений на фоне действия ГНММ [41]. В экспериментах на животных успешно применялись синтетические аналоги протамина [55], а также аденозинтрифосфат [15]. Однако до их клинического применения дело пока не дошло. Единственный лечебный подход, рекомендованный в такой ситуации, заключается во введении протамина сульфата [23].

Вызванная гепарином тромбоцитопения является одним из самых грозных осложнений применения нефракционированного гепарина и встречается с частотой несколько процентов. Частота этого осложнения при применении ГНММ существенно ниже [56], благодаря тому, что ГНММ в меньшей степени вызывают активацию тромбоцитов. Однако поскольку ГНММ характеризуются перекрестной реактивностью с антителами, вызывающими это осложнение, их не следует вводить больным, перенесшим вызванную гепарином тромбоцитопению. Вместе с тем, при возникновении вызванной гепарином тромбоцитопении необходимо не только незамедлительно отменить спровоцировавший ее препарат (нефракционированный гепарин или ГНММ), но и назначить альтернативное антитромботическое средство (данапароид, рекомбинантный гирудин или синтетический пентасакхарид), которое поможет предотвратить прогрессирование этого потенциально грозного осложнения [23, 59].

Продолжительное антитромботическое лечение может приводить к развитию остеопороза, частота которого ниже при применении ГНММ, чем нефракционированного гепарина [38] или антагонистов витамина К [58]. Это может быть важным фактором, определяющим выбор антикоагулянта для длительной терапии.

При применении антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза у больных со злокачественными новообразованиями было замечено, что антитромботическое лечение сопровождается благоприятными эффектами на течение рака, причем выраженность этого эффекта больше при лечении ГНММ, чем нефракционированным гепарином или антагонистами витамина К [2]. Описаны предположительные механизмы этого действия [44], и хотя пока рано говорить об антикоагулянтной терапии как компоненте противоопухолевого лечения, имеющиеся на настоящий момент данные обнадеживают.

Из реальной клинической практики очевидно, что как нефракционированный гепарин, так и ГНММ не являются идеальными антитромботическими средствами, а потому то, что они не всегда достаточно эффективны, а зачастую вызывают неблагоприятные явления, в том числе серьез-

ные, обычно без особых раздумий объясняют присущими им недостатками. Однако недавние исследования в повседневной клинической практике показали, что даже в лечебных заведениях, являющихся учебными базами для подготовки врачей, клиницисты зачастую пренебрегают соответствующими клиническими наставлениями и протоколами в отношении антитромботического лечения [53]. Вероятно, такое положение дел могло бы быть улучшено соответствующей образовательной активностью, широким обсуждением и упорным внедрением руководящих положений, регулярным аудитом клинической практики [53]. Совершенствованию антитромботического лечения в рутинной клинической практике могла бы содействовать работа специализированных клиник антикоагулянтной терапии [17].

### Нет предела совершенству...

Естественно, что выявление "действующего начала" гепаринов – как нефракционированного, так и ГНММ, – которым является естественный пентасакхарид с высоким сродством к антитромбину, побудило к попыткам применения очищенного пентасакhariда в качестве антикоагулянта, в результате чего был создан синтетический препарат пентасакhariда – фондапаринукс. Пока что этот антикоагулянт не нашел широкого клинического применения, и продолжаются его клинические исследования.

Применение гепарина и ГНММ, хотя и стало стандартом антитромботического лечения, но связано с существенным неудобством – необходимостью инъекций, что в некоторой мере препятствовало их амбулаторному применению. Потому еще одно направление поиска новых антикоагулянтов заключалось в попытках создания лекарственных форм, которые обеспечат возможность приема гепарина внутрь – либо посредством соединения со специальной молекулой-переносчиком [14], либо путем инкапсулирования в липосомы [32]. Анализ доступных предварительных данных обнадеживают в отношении появления новой лекарственной формы гепарина, которая даст возможность перорального его приема [3].

Разработка и внедрение новых антитромботических средств расширит наши возможности в предотвращении и лечении тромбозов.

### Литература

1. Abildgaard U: Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc gel electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest* 1968; 21: 89-91:
2. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78 (1): 117-120
3. Arbit E., Goldberg M., Gomez-Orellana I., Majuru S. Oral heparin: status review. *Thrombosis Journal* 2006; 4: 6 (7 pages)
4. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: Suppl 1: 147-51.
5. Blaisdell F.W. Heparin – controversies and misconceptions. *Cardiovascular surgery*, 1996, v. 4, #6, pp. 691-700
6. Blann A.D., Kho C.W. The prevention and treatment of venous thromboembolism with LMWHs and new anticoagulants. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 693-704
7. Brinkhous KM, Smith HW, Warner ED, Seegers WH: The inhibition of blood clotting: An unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin to thrombin. *Am J Physiol* 1939; 125: 683-687.
8. Charles AF, Scott DA: Studies on heparin I and II. The preparation of

- heparin. *J Biol Chem* 1933; 102: 425-435.
9. Charles AF, Scott DA: Preparation of heparin from beef lung. *Trans R Soc Canada* 1934; 28: 55-59.
  10. Charles AF, Scott DA: Observations on the chemistry of heparin. *Biochem J* 1936; 30: 1927-1933.
  11. Choay J, Lormeau JC, Petitou M, Sinay P, Fareed J: Structural studies on a biologically active hexasaccharide obtained from heparin. *Ann NY Acad Sci* 1981; 370: 644-649.
  12. Collignon F, Caplain H., Ozoux M.L., le Roux Y., Thebault J.J. Comparison of pharmacokinetic profiles of three low-molecular-weight heparins – dalteparin, enoxaparin and nadroparin – administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). In: *Discovery: the Emerging Role of Low-Molecular-Weight Heparins in Acute Coronary Syndromes*. November, 1997, Orlando, Florida, USA. Clinical Communications. A Haemostasis and Thrombosis Research Laboratories and Cardiovascular Institute of Loyola University Medical Center. Educational Event prior to 70th Scientific Sessions of the American Heart Association. Orlando, Florida, USA
  13. Crafoord C. Preliminary report on post-operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937; 79: 407-426.
  14. Dal Pozzo A, Acquasaliente M, Geron MR: New heparin complexes active by intestinal absorption. I. Multiple ion pairs with basic organic compounds: *Thromb Res* 1989; 56: 119-124.
  15. Dietrich CP, Shinjo SK, Fabio AM, et al. Structural features and bleeding activity of commercial low molecular weight heparins: neutralization by ATP and protamine. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (suppl): 43-50
  16. Doyon M. Rapports du foie avec la coagulation du sang. *Journal de Physiologie et de Pathologie General*. 1912; 14: 229-240.
  17. Ekblom K., Hultdin J., Carlberg B., Strand T. Anticoagulant treatment at a specialized outpatient anticoagulant therapy unit, a descriptive study. *Thrombosis Journal* 2005, 3: 20 (7 pages)
  18. Fareed J., Walenga J.M. Why differentiate low molecular weight heparins for venous thromboembolism? *Thrombosis Journal* 2007, 5: 8
  19. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34: 557-60.
  20. Hedenius P, Wilander O: The influence of intravenous injections of heparin in man on the time of coagulation. *Acta Med Scand* 1936; 88: 443.
  21. Hirsh J. Complications of anticoagulant therapy. *Decker Periodicals*, 1995, 25 p.
  22. Hirsh J. Low molecular weight heparin. *Decker Publishing Inc.*, 1996, 76 p.
  23. Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B., Gould M., Samama M.M., Weitz J.I. Parenteral anticoagulants. *Chest* 2008; 133: 141s-159 s
  24. Hirsh J., Levine M.N. Low molecular weight heparin. *Blood*, 1992, v. 79, #1, pp. 1-17
  25. Howell WH, Holt E: Two new factors in blood coagulation: heparin and proantithrombin. *Am J Physiol* 1918; 41: 328-334.
  26. Howell WH, Holt E: The purification of heparin and its presence in the blood. *Am J Physiol* 1925; 71: 553-559.
  27. Howell WH, Holt E: The purification of heparin and its chemical and physiological reactions. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1928; 42: 199-207.
  28. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82.
  29. Jeske W., Fareed J. Are low-molecular-weight heparins interchangeable, or distinct clinical entities? In: *Discovery: the Emerging Role of Low-Molecular-Weight Heparins in Acute Coronary Syndromes*. November, 1997, Orlando, Florida, USA. Clinical Communications. A Haemostasis and Thrombosis Research Laboratories and Cardiovascular Institute of Loyola University Medical Center. Educational Event prior to 70th Scientific Sessions of the American Heart Association. Orlando, Florida, USA
  30. Jorpes E: The chemistry of heparin. *Biochem J* 1935; 29: 1817-1824.
  31. Kakkar W, Bentley PG, Scully MF, MacGregor IR, Jones NAG, Webb PJ: Antithrombin III and heparin. *Lancet* 1980; i: 104.
  32. Kim TD, Kambayashi J, Sakon M, Tsujinaka T, Oshiro T, Mori T: Metabolism of liposome-encapsulated heparin. *Thromb Res* 1989; 56: 369-376.
  33. Mason EC: A note on the use of heparin in blood transfusion. *J Lab Clin Med* 1924; 10: 203.
  34. McLean J: The thromboplastin action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-257.
  35. McLean J: The discovery of heparin. *Circulation* 1959; 19: 75-78
  36. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 652-6.
  37. Monkhouse FC, France ES, Seegers WH: Studies on the antithrombin and heparin cofactor activities of a fraction absorbed from plasma by aluminium hydroxide. *Circ Res* 1955; 3: 397-402.
  38. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
  39. Murray DWG, Jaques LB, Perrett TS, Best CH: Heparin and vascular occlusion. *Can Med Assoc J* 1936; 35: 621-622.
  40. Murray DWG, Jaques LB, Perrett TS, Best CH: Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery* 1937; 2: 163-187.
  41. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003; 82: 257-258
  42. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
  43. Oosta GM, Gardner WT, Beeler DL, Rosenberg RD: Multiple functional domains of the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 829-833.
  44. Ornstein D.L., Zacharski L.R. The use of heparin for treating human malignancies. *Haemostasis* 1999; 29 (suppl 1): 48-60
  45. Racanelli A, Fareed J, Walenga JM, et al. Biochemical and pharmacologic studies on the protamine interactions with heparin, its fractions and fragments. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 176 -189
  46. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 1174-85.
  47. Rosenberg RD, Damus PS: The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem* 1973; 248: 6490-6505.
  48. Schmidt-Mulheim A. Beitrage zur Kenntniss des peptones unter seiner physiologischen Bedeutung. *Archiv fur Anatomie und Physiologie Physiologische Abteilung*. 1880: 33-56.
  49. Scott DA, Charles AF: Studies on heparin III. The purification of heparin. *J Biol Chem* 1933; 102: 437-448.
  50. Spiro TE, Johnson GJ, Christie MJ, et al. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Ann Intern Med* 1994; 121: 81-9.
  51. Tollefsen DM, Blank MK: Detection of a new heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Clin Invest* 1981; 68: 589-596.
  52. Thrombosis and antithrombotic therapy. Chapter 25 in: Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E. *Essential Haematology*. 5th edition. Blackwell Publishing, 2009, pp. 303-319
  53. Vallano A., Arnau J.M., Miralda G.P., Perez-Bartoli J. Use of venous thromboprophylaxis and adherence to guideline recommendations: a cross-sectional study. *Thrombosis Journal* 2004, 2: 3 (7 pages)
  54. Verstraete M. Heparin and Thrombosis: A Seventy Year Long Story. *Haemostasis* 1990; 20 (suppl.1): 4-11
  55. Wakefield TW, Andrews PC, Wroblecki SK, et al. Effective and less toxic reversal of low-molecular weight heparin anticoagulation by a designer variant of protamine. *J Vasc Surg* 1995; 21: 839 - 850
  56. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
  57. Waugh DF, Fitzgerald MA: Quantitative aspects of antithrombin and heparin in plasma. *Am J Physiol* 1956; 184: 627-639.
  58. Wawrzynska L, Tomkowski W, Przedlacki J, et al. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 64-67
  59. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins. *New Engl J Med* 1997, v. 337, #10, pp. 688-698