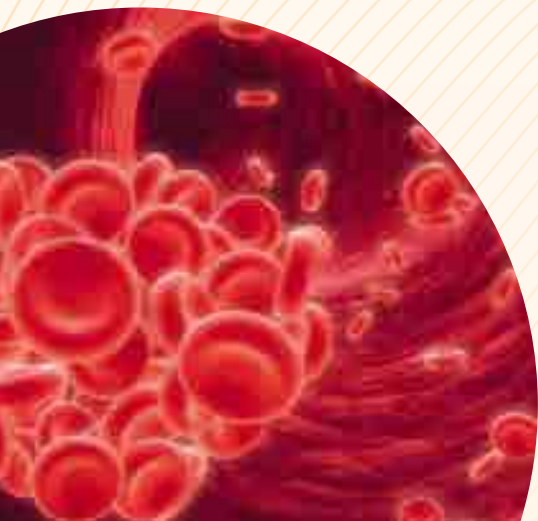


АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



2 • 2015

WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

*В медицине главным лекарством
является сам врач*



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

«АТЕРОТРОМБОЗ» СТАЛ ВАКОВСКИМ!

Принято решение о включении журнала «Атеротромбоз» в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук». Безусловно, это событие — определенная веха в теперь уже достаточно длительной истории журнала. На протяжении последних лет он был преимущественно образовательно-информационным. Общий достойный уровень публикуемых материалов и их практическая направленность создали «Атеротромбозу» определенную репутацию. Однако по-настоящему научным журнал делают качественные оригинальные статьи, доля которых была относительно небольшой. После признания журнала ваковским эта доля, безусловно, должна увеличиться.

Что, кроме самого факта «ваковства», может этому способствовать? Чем журнал выделяется в теперь уже длинном списке ВАК? Чем он может привлечь молодых авторов и заинтересовать их менторов? Во-первых, своим профилем. «Атеротромбоз» целенаправленно создавался как журнал, публикующий материалы, так или иначе связанные с проблемой неразрывности процессов атеросклероза сосудов и внутрисосудистого тромбообразования. Именно эта характеристика отличает его от других периодических изданий, посвященных проблемам тромбоза.

Что во-вторых? Здравый смысл подсказывает, что основным свойством ваковского журнала должен быть высокий уровень рецензирования. Этот уровень был важен всегда, но теперь он призван обеспечить определенное качество оригинальных статей, содержащих материал диссертационных исследований. Повышается ответственность рецензента. В «Атеротромбозе» высокий уровень рецензирования подразумевает тщательную совместную работу с авторами. Именно это может оказаться привлекательным для молодых исследователей, которые благодаря взаимодействию с рецензентом смогут сделать свой печатный труд максимально приближенным к соответствию международным стандартам. Кроме интересов авторов существуют не менее важные для журнала интересы читателей, в частности практических врачей. Включение «Атеротромбоза» в список ВАК должно способствовать большему удовлетворению их запросов. Образовательные и информационные статьи, описания конкретных клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения, по-прежнему будут занимать значительное место. Но рядом с ними будет больше статей, характеризующих возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Редколлегия журнала делает все возможное как для обеспечения соответствия ваковскому статусу, так и для поддержания читательского интереса. Ждем новых авторов и увеличения активности авторов традиционных.

Редколлегия

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

remedium@remedium.ru



Главный редактор

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Общественный редакционный совет

Ю.Б. Белоусов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор

В.В. Кухарчук, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор

А.В. Покровский, д.м.н., профессор, акад. РАН

В.И. Скворцова, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

В.А. Сулимов, д.м.н., профессор

С.В. Шалаев, д.м.н., профессор

Заместитель гл. редактора

Е.П. Панченко, д.м.н., профессор, И.С. Явелов, д.м.н.

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии
НИИ физико-химической медицины.

Национальное общество по атеротромбозу.

Тел.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44, (499) 263-24-53

www.noat.ru, www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

Выпуск издания подготовлен: ООО «Ремедиум»

Ответственный за выпуск: *О.Л. Згуровская, zgurovskaya@remedium.ru*

ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»

Е.А. Жарова, Ю.О. Калыгина, reklama@remedium.ru

Тел.: (495) 780-34-25

Москва, ул. Бакунинская д.71, стр. 10

Для корреспонденции: 105082, Москва а/я 8

Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук согласно письму Департамента аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России от 01.12.2015 № 13-6518.

Редакция не несет ответственность за содержание и достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИН№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

Подписано в печать: 01.12.2015. Тираж: 12 000 экз.

«АТЕРОТРОМБОЗ» СТАЛ ВАКОВСКИМ! 1

Комментарий главного редактора Н.А. Грацианского 4

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

П.С. ЛАГУТА
Венозные тромбозы: современное лечение 7

Н.М. ВОРОБЬЕВА, Е.П. ПАНЧЕНКО
Возможности дабигатрана этексилата в лечении венозных тромбоэмболических осложнений 17

И.С. ЯВЕЛОВ
Современное лечение венозных тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами: возможности апиксабана 32

Оригинальное исследование

Н.М. ВОРОБЬЕВА, О.В. ЕРМОЛИНА, Т.В. БАЛАХОНОВА, А.И. КИРИЕНКО, Е.П. ПАНЧЕНКО
Влияние продленной терапии эноксапарином на риск рецидива венозных тромбоэмболических осложнений и реканализацию тромбированных вен ... 39

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОАК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.П. ПАНЧЕНКО
Новые пероральные антикоагулянты у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 51

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

А.Д. ЭРЛИХ
Место тикагрелора в новых рекомендациях по лечению пациентов с острым коронарным синдромом 58

Презентация

Е.П. ПАНЧЕНКО
Выбор антиагрегантной терапии у различных пациентов с острыми коронарными синдромами 66

Дискуссия

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ: М.Я. РУДА, А.Л. СЫРКИН, Е.П. ПАНЧЕНКО, И.С. ЯВЕЛОВ, О.В. АВЕРКОВ, Р.М. ШАХНОВИЧ, А.Л. КОМАРОВ
Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром 86

КОНТРОЛЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.Л. КОМАРОВ
Оценка чувствительности к клопидогрелу: современное состояние проблемы 95

Е.В. ТИТАЕВА, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ
Возможные источники ошибок при определении МНО и пути их решения 107

Оригинальное исследование

Г.А. БЕРЕЗОВСКАЯ, Н.Н. ПЕТРИЩЕВ, Л.П. ПАПАЯН, М.А. КАРПЕНКО, О.А. СМИРНОВА, Т.В. ЛАЗОВСКАЯ, О.С. НАПАЛКОВА
Интенсивность образования тромбина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования 115

«ЭХО» АТЕРОШКОЛ

Е.С. КРОПАЧЕВА
Безопасность терапии и системы патронажа больных, принимающих варфарин 124

List of abstracts of this issue 128

Правила предоставления материалов в журнал «Атеротромбоз» 132

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В статье, посвященной современному лечению венозных тромбозов, подчеркивается важность проблемы, связанной с высокой распространенностью тромбозов вен и ролью тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей в возникновении тромбоэмболии легочной артерии. В ней формулируется отношение к парентеральной терапии нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами и фондапаринуксом. Однако основное внимание уделено применению новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). Дан краткий обзор основных клинических испытаний апиксабана, дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана. Конечно, желательным было бы представить читателю сравнение разных НОАК, совет, какому и в какой ситуации отдать предпочтение. Однако проведенные испытания дают материал только для приблизительной и мало корректной оценки, и не удивительно, что автор от нее воздержался. К сожалению, вероятность того, что когда-либо будут выполнены специальные сравнительные испытания, ничтожна.

Более подробное изложение результатов испытаний отдельных препаратов — дабигатрана и апиксабана — с большей или меньшей долей вовлечения пациентов с тромбоэмболией легочной артерии содержится в двух последующих статьях. Внимательное изучение этих статей может способствовать формированию

у читателя собственного мнения о предпочтительности одного из НОАК для каждой конкретной клинической ситуации.

В оригинальном исследовании «Влияние продленной терапии эноксапарином на риск рецидива венозных тромбоэмболических осложнений и реканализацию тромбированных вен», начатом до внедрения в практику НОАК, продемонстрировано явное превосходство не менее чем 30-дневной терапии эноксапарином над стандартной терапией (нефракционированный гепарин не менее 5 дней с переходом на прием варфарина) по действию на указанные в заголовке события. Читатель, однако, должен принять во внимание, что выбор терапии осуществлялся лечащим врачом, и чем он при этом руководствовался, неизвестно.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОАК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Важнейшей практической проблеме — терапии НОАК при признаках хронической почечной недостаточности (ХПН) — посвящена статья «НОАК у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек». У пациента с признаками ХПН выше риск инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, но выше и риск кровотечений. В статье суммируется основная существующая на настоящее время информация, которую можно использовать при решении вопроса о проведении терапии у конкретного пациента.

Но если все более или менее ясно (и прописано в современных рекомендациях) при умеренной почечной недостаточности, то при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин врачу и консультирующим его экспертам придется решать вопрос «индивидуально».

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

В статье о месте тикагрелора в лечении ОКСБП ST излагаются уже многократно обсужденные и учтенные в рекомендациях по лечению ОКС результаты PLATO, а также данные PEGASUS, которые, в общем, не имеют непосредственного отношения к заявленной теме. Приведенные автором результаты недавно законченного регистра ОКС РЕКОРД 3 подчеркивают целесообразность разъяснения врачам достоинств тикагрелора. Согласно этим результатам, его доля растет, но не пропорционально месту в современных рекомендациях. В статье довольно подробно разбираются результаты испытания ATLANTIC, очевидно, с точки зрения, что значение первичной конечной точки исследования (т. е. того, ради чего оно было спланировано) не следует абсолютизировать. Согласно же стандартному подходу результат ATLANTIC был отрицательным. Считают, что это могло быть объяснено особенностями плана испытания, однако испытание по другому плану пока выполнено не было.

В презентации «Выбор антиагрегантной терапии у различных пациентов с острыми коронарными синдромами» показано, что даже в контексте современных рекомендаций по лечению острых коронарных синдромов клопидогрел продолжает занимать важное место как компонент антитромбоцитарной терапии и предпочтителен у существенной доли пациентов.

Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коро-

нарный синдром (ОКС), помещено в подраздел «Дискуссия». Существуют серьезные расхождения в ответах на вопрос о том, можно ли опираться на данные ATLAS-2 при формулировании рекомендаций по лечению пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМЕА) сочло, что это возможно, агентство по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США так не считает. Соответственно ривароксабан включен в рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) по лечению ОКС и не включен в аналогичное руководство американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (ACC/AHA). Несмотря на присутствие ривароксабана в Европейских рекомендациях, очевидно, учитывая весомость аргументов FDA, российские эксперты сочли необходимым изложить свою точку зрения на проблему и поддержать позицию ЕМЕА и ESC. Читатель должен принять во внимание, что совет экспертов был собран московским представительством компании — производителя ривароксабана и что существуют российские специалисты, все еще поддерживающие позицию FDA и ACC/AHA.

КОНТРОЛЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Статья «Оценка чувствительности к клопидогрелу: современное состояние проблемы» во многом перекликается с презентацией о выборе антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме в том отношении, что она исходит из признания сохраняющейся роли клопидогрела в практическом лечении больных. В ней объективно изложено, какую информацию можно извлечь из определения т. н. остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) и каковы результаты исследований, сравнивавших лечение, которое можно назвать стандартным, и лечение, основанное на

знании ОРТ или генотипа CYP2C19. Большинство рандомизированных испытаний не подтвердило гипотезы о том, что применение методов оценки функции тромбоцитов и последующая терапия, основанная на их результатах, обеспечит лучшие клинические результаты. Возможная причина (и это продемонстрировано в статье) то, что эти испытания были выполнены на пациентах недостаточно высокого риска (тромбозов — ишемических событий), тогда как польза от тестирования ожидается именно при высоком риске. Поэтому в последнее время эксперты, так же как и авторы настоящей статьи, вместе с положением «не целесообразно, не показано в рутинной клинической практике», формулируют и довольно определенные показания к тестированию функции тромбоцитов.

Тестирование функции тромбоцитов выявляет пациентов, не удовлетворительно реагирующих на клопидогрел, оно отражает влияние очень многих внутренних и внешних факторов. Фармакогеномное тестирование указывает на риск высокой реактивности тромбоцитов на лечение. Оба метода дополняют друг друга. Предполагается, что при планировании анти-тромбоцитарного лечения у пациентов высокого риска можно будет успешно пользоваться информацией о их комбинации (J.M. Siller-Matula et al., 2015). Но только предполагается. Широкое внедрение тикагрелора и прасутрела делает сомнительной проверку этого предположения в испытании достаточной мощности.

В статье «*Возможные источники ошибок при определении МНО*» авторы справедливо указывают на сохраняющееся значение варфарина в профилактике тромбозов и тромбоемболий. Терапия варфарином сложна не только потому, что многие факторы влияют на его ак-

тивность, но и потому, что само определенное в лаборатории значение МНО не всегда близко к истинной величине показателя. К сожалению, авторы, сконцентрировавшись на источниках ошибок, не формулируют точного пути устранения этих ошибок. Возможно, они достаточно хорошо изложены в цитируемых документах ВОЗ. Кроме этого, в статье описываются современные возможности самоконтроля МНО с помощью приборов CoaguChek. Согласно информации производителя, определение МНО на приборах этой группы характеризуется 97%-ной корреляцией с результатами лабораторного определения (вероятно, при котором упомянутые в первой части источники ошибок отсутствовали). Значимость самоконтроля подтверждается данными крупных исследований, в которых при самоконтроле по сравнению с определением медицинскими работниками частота нахождения МНО в терапевтической области была более высокой, а частота тромбоемболических осложнений более низкой.

Авторы статьи «*Интенсивность образования тромбина у больных ИБС после коронарного стентирования*» считают, что использованная ими модификация теста генерации тромбина (ТГТ) в бедной тромбоцитами плазме добавлением человеческого рекомбинантного тромбомодулина позволяет оценить состояние системы протеина С, снижение активности которой может вносить вклад в развитие гиперкоагуляции и способствовать тромбозу имплантированных стентов. Предполагено, что модифицированный ТГТ имеет перспективы клинического использования для прогнозирования осложнений после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием.



ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

П.С. ЛАГУТА

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ

Термином «венотромбозы» (в англоязычной литературе — венозным тромбозом) обозначают два тесно связанных друг с другом по условиям возникновения и клинической манифестации заболевания: тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Известно, что у большинства больных с ТГВ обнаруживают ТЭЛА (симптоматическую или бессимптомную), а при клинической картине ТЭЛА в большинстве случаев выявляют (симптомный или бессимптомный) ТГВ. По распространенности венозные тромбозы (ВТ) занимают третье место среди сердечно-сосудистых заболеваний, с ежегодным риском возникновения 100—200 случаев на 100 тыс. населения, при этом фатальная ТЭЛА встречается в соотношении 60 на 100 тыс. населения в год [1]. Следует учитывать, что приведенные цифры являются явно заниженными, учитывая трудности диагностики, а также большое количество случаев бессимптомного или малосимптомного течения ТГВ и ТЭЛА. Кроме того, часто первым и единственным проявлением ТЭЛА является фатальный исход, и в структуре причин внезапной смерти ТЭЛА стойко удерживает третье место [2]. Риск ВТ увеличивается с возрастом начиная с 40 лет, и этот риск удваивается на каждую последующую декаду жизни, и, как ожидается, в будущем количество больных с ТГВ и ТЭЛА и, возможно, смертность от этих причин возрастет [3].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбозы, диагностика, факторы риска, лечение, антикоагулянтная терапия

ФАКТОРЫ РИСКА ВТ

Существуют многочисленные предрасполагающие и наследственные факторы риска развития ВТ (табл. 1). ВТ, как правило, возникает в результате взаимодействия между связанными с пациентом (обычно постоянными) и ситуационными или преходящими факторами риска. ВТ рассматривается как «провоцируемый» при наличии временных или обратимых факторов риска (хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация, прием оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии и т. д.), возникших в течение

последних 3 месяцев, предшествующих постановке диагноза, и «непровоцируемый» при отсутствии каких-либо из вышеуказанных причин. Такое разделение имеет значение для принятия решения о длительности антикоагулянтной терапии после первого эпизода ВТ. ВТ остаются ведущими причинами удлинения сроков госпитализации и увеличения внутригоспитальной летальности [4]. Практически у каждого пациента обнаруживается хотя бы один фактор риска ВТ, и приблизительно 40% госпитализированных имеют сочетание трех и более из них [3]. Выявление групп высокого риска развития ТГВ/ТЭЛА очень важно для своевре-

ТАБЛИЦА 1. Факторы риска венозных тромбозов

анамнез венозных тромбозов
возраст >70 лет
катетеризация центральной вены
рак и его лечение (гормональная, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, радиотерапия)
хирургическое вмешательство (особенно в ортопедии)
травма (большая травма или повреждение нижних конечностей)
беременность и послеродовой период
прием оральных контрацептивов, содержащих эстроген, или гормональная заместительная терапия
ожирение (индекс массы тела >30)
иммобилизация (госпитализация, длительная поездка, наложение гипсовой повязки на конечности, инсульт с двигательными нарушениями, повреждение спинного мозга)
врожденные тромбофилии (наиболее часто: носительство фактора V-Лейден мутации, мутации в гене протромбина, дефицит протеинов C и S, антитромбина III)
антифосфолипидный синдром
гипергомоцистеинемия
застойная сердечная недостаточность
миелопролиферативные заболевания (истинная полицитемия, тромбоцитоз)
воспалительные заболевания толстого кишечника
острая инфекция
нефротический синдром
пароксизмальная ночная гемоглобинурия

временной диагностики и обеспечения адекватной профилактики и лечения.

Лечение ВТ включает в себя: антикоагулянтную терапию у большинства больных ТГВ/ТЭЛА, постановку кава-фильтра в нижнюю полую вену (при невозможности или неэффективности антикоагулянтной терапии, табл. 2), мероприятия, направленные на непосредственное устранение тромба у отдельных пациентов высокого риска (тромболитическая терапия, хирургическая или чрескожная катетерная эмболэктомия), вторичную профилак-

тику и лечение осложнений. Следует отметить, что, несмотря на общие причины возникновения, частое сочетание друг с другом, результаты клинических исследований, показавших одинаковую эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных с изолированным ТГВ, сочетанием ТГВ и ТЭЛА, изолированной ТЭЛА, сопоставимый риск развития повторных эпизодов при ТГВ и ТЭЛА — есть существенные различия между больными с первой клинической манифестацией ВТ в виде ТГВ или ТЭЛА, что определяет и последующие отличия в тактике их дальнейшего лечения. Риск смерти в течение первого месяца от острого или повторного эпизода у больных с клинической манифестацией ТЭЛА значительно выше в сравнении с пациентами с ТГВ [5], что подразумевает более агрессивную тактику ведения острого периода заболевания (более частое применение ТЛТ, установки кава-фильтра, более интенсивную антикоагулянтную терапию). Последующий эпизод ВТ у больных с

ТАБЛИЦА 2. Показания для постановки кава-фильтра

<i>Противопоказания к антикоагулянтной терапии</i>
недавнее хирургическое вмешательство
активное желудочно-кишечное или иное кровотечение
недавний геморрагический инсульт
множественная/большая травма
невозможность или нежелание принимать оральные антикоагулянты
беременность и роды
<i>Осложнения антикоагулянтной терапии</i>
большое кровотечение
гепарин-индуцируемая тромбоцитопения
варфарин-индуцируемый некроз кожи
<i>Повторные ВТ, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию</i>
<i>Эмболэктомия</i>

первой клинической манифестацией ТЭЛА в три раза чаще протекает в виде повторной ТЭЛА, чем у лиц с первой клинической манифестацией ВТ в виде ТГВ [5, 6], что оправдывает проведение более активной и пролонгированной антикоагулянтной терапии. Кроме того, отдаленным последствием ТЭЛА является развитие такого грозного осложнения, как легочная гипертензия, приводящая к стойкой инвалидизации, в отличие от посттромбофлебитического синдрома, как результата ТГВ. Это различие также важно для принятия решения о необходимости проведения тромболитической терапии или процедур катетерной или хирургической эмболектomie в остром периоде заболевания.

Антикоагулянтная терапия является основой лечения ВТ. По современным представлениям продолжительность антикоагулянтной терапии при остром ВТ должна составлять не менее 3 месяцев. При назначении антикоагулянтов условно выделяют следующие периоды: первоначальное лечение в острой стадии заболевания (от 0 до 7 дней), проведение длительной (от 7 дней до 3 мес.) и продолжительной (от 3 мес. до неопределенного срока) антикоагулянтной терапии [7]. В последнем случае речь идет о вторичной профилактике ВТ, что определяется соотношением рисков развития повторного ВТ и геморрагических осложнений у конкретного пациента.

Назначение антикоагулянтов при остро возникшем ВТ имеет две цели: предотвращение дальнейшего распространения тромбоза и профилактика развития ранних, в том числе фатальных, и поздних эмболических осложнений. **Стандартным подходом** в настоящее время считается назначение парентеральных антикоагулянтов: нефракционированного гепарина (НФГ), гепаринов с низким молекулярным весом (ГНМВ), фондапаринукса на срок 5–10 дней с одновременным применением ан-

тагонистов витамина К (АВК) — варфарина до достижения целевых значений МНО 2,5 (2,0–3,0). **Альтернативным подходом** является назначение новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК): ривароксабана и апиксабана сразу или через 1–2 дня после лечения парентеральными антикоагулянтами, а дабигатрана и эдоксабана после 5–10 дней лечения парентеральными антикоагулянтами. Европейское общество кардиологов рекомендует назначать антикоагулянтную терапию парентеральными антикоагулянтами пациентам с высокой и промежуточной клинической вероятностью диагноза ТГВ/ТЭЛА сразу, не дожидаясь подтверждения диагноза объективными данными [8]. В более ранних рекомендациях Американского общества торакальных терапевтов оговорены следующие сроки: пациентам с высокой клинической вероятностью диагноза ТГВ/ТЭЛА назначение парентеральных антикоагулянтов следует начинать сразу, при промежуточной вероятности можно отложить на 4 ч, а при низкой вероятности — на 24 ч до получения объективных результатов диагностики [7]. Антикоагулянтная терапия может быть начата уже на догоспитальном этапе, в этих случаях для оценки клинической вероятности наличия ТГВ/ТЭЛА в настоящее время можно использовать различные шкалы риска (Wells, Geneva).

Доказательства преимущества антикоагулянтной терапии у пациентов с острым ТГВ/ТЭЛА были получены в 1960 г. в первом и единственном контролируемом исследовании, проведенном Varitt и Jordan [9]. В данном исследовании пациенты получали терапию НФГ в/в каждые 6 ч в течение полутора дней с последующим переходом на прием АВК в течение 14 дней. Среди больных, получавших антикоагулянтную терапию, в сравнении с неполучавшими было отмечено значительное снижение частоты повторной ТЭЛА 0/16 vs 10/19, а также общей смертности: 1/16 vs 5/19 соот-

ветственно. В последующем [10] была доказана необходимость именно раннего назначения гепарина больным острым ТГВ/ТЭЛА в качестве иницирующей терапии в дополнение к приему АВК в сравнении с терапией только антагонистами АВК на начальном этапе (в последнем случае риск развития повторных ВТ был в три раза выше).

В настоящее время **НФГ** уже не относится к препаратам «первой линии» при лечении ТГВ/ТЭЛА. НФГ рекомендуется применять у больных с показаниями к тромболитической терапии, при тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин), выраженном ожирении, а также при повышенном риске геморагических осложнений [8]. Эти рекомендации базируются на особенностях фармакокинетики НФГ (короткий период полувыведения, доступность контроля мониторинга антикоагулянтного эффекта с помощью АЧТВ, возможность инактивации протаминаом). Эффективность НФГ при лечении ТГВ/ТЭЛА в острой стадии заболевания напрямую зависит от адекватности дозы препарата. НФГ вводится внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) — при отсутствии возможности обеспечить постоянную в/в инфузию. Более эффективным считается назначение начальной дозы НФГ в виде болюса и дальнейшее его дозирование из расчета веса больного [11]. В/в болюсом предлагается вводить 5000 ЕД или из расчета 80 ЕД/кг; с последующим в/в капельным введением из расчета 18 ЕД/кг/час. Далее скорость введения контролируется по уровню АЧТВ, которое определяют каждые 6 ч, стремясь к поддержанию данного показателя на уровне, в 1,5–2,5 раза превышающем исходные значения. При п/к способе рекомендуется вводить болюсом в/в 5000 ЕД или п/к начальную дозу из расчета 333 ЕД/кг с последующим введением по 250 ЕД/кг дважды в день. АЧТВ при этом определяют через 6 ч после п/к введения.

ГНМВ имеют ряд преимуществ перед НФГ и в настоящее время являются основными препаратами, применяемыми при лечении ТГВ/ТЭЛА. ГНМВ в меньшей степени связываются белками плазмы, обладают лучшей биодоступностью (около 90%, у НФГ — 38%), позволяющей вводить эти препараты п/к без уменьшения эффекта в сравнении с в/в введением. ГНМВ обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, дозируются по весу больного и не требуют проведения лабораторного контроля. ГНМВ в отличие от НФГ обладают преимущественно анти-Ха-фактор активностью. ГНМВ менее чувствительны к 4 тромбоцитарному фактору, в меньшей степени влияют на тромбоциты и вызывают меньшее число гепарининдуцируемых тромбоцитопений (ГИТ). Было проведено множество исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность применения различных ГНМВ, назначаемых п/к и дозируемых по весу больного, в сравнении с в/в введением НФГ под контролем АЧТВ у больных ТГВ/ТЭЛА. ГНМВ оказались по крайней мере не хуже, а в некоторых исследованиях предпочтительнее НФГ в отношении снижения риска геморагических осложнений и повторных ВТ [12]. Кроме того, были проведены исследования, показавшие одинаковую эффективность и безопасность применения ГНМВ как у амбулаторных, так и у стационарных больных ТГВ и не выявившие различия в режимах назначения препаратов п/к 1 или 2 раза в день [13, 14]. При применении ГНМВ у больных ХПН, выраженном ожирении, у беременных (отмечается повышение СКФ после 20 нед.) может быть рекомендовано периодическое определение анти-Ха-фактор активности [11, 15, 16].

Фондапаринукс наряду с ГНМВ относится к препаратам «первой линии», применяемым при лечении большинства больных ТГВ/ТЭЛА. Фондапаринукс по своей структуре является

синтетическим пентасахаридом, избирательно связывающимся с антитромбином III и потенцирующим (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха антитромбином III. Фондапаринукс не инактивирует уже образовавшийся тромбин и не влияет на тромбоциты. Вследствие 100%-ной биодоступности после п/к введения и периода полужизни 17 ч препарат достаточно назначать один раз в день. Фондапаринукс применяется в фиксированных дозах, частично соответствующих весу больного: 50 кг — <5 мг, от 50 до 100 кг — 7,5 мг, >100 кг — 10 мг [17, 18]. Фондапаринукс не влияет на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как тромбиновое, протромбиновое время/МНО, активированное время свертывания. В высоких концентрациях препарат может слабо влиять на значения АЧТВ. Фондапаринукс не образует комплексов с 4 тромбоцитарным фактором, и не описано ни одного достоверного случая ГИТ при его применении. Около 70% фондапаринукса выводится в неизменном виде через почки. Выведение фондапаринукса уменьшается при нарушении функции почек и может повышать риск развития кровотечений, поэтому при тяжелой почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) препарат не применяется, а при умеренной СКФ (30—50 мл/мин) его доза уменьшается на 50%. Фондапаринукс изучался у больных ТГВ/ГЭЛА в сравнении с ГНМВ (эноксапарин) и НФГ, вводимым в/в [17, 18], при этом не было выявлено существенных отличий в частоте повторных ВТ, больших кровотечений и смерти.

Продолжительность применения НФГ, ГНМВ, фондапаринукса у больных с остро возникшим ТГВ/ГЭЛА должна составлять не менее 5 дней и продолжаться до тех пор, пока не будет подобрана адекватная доза АВК (варфарина) с целевыми значениями МНО от 2,0 до 3 в двух последовательных измерениях [7, 8]. В

отношении длительности применения НФГ было проведено два рандомизированных исследования у больных с проксимальным ТГВ, показавших одинаковую эффективность препарата, вводимого в/в на протяжении 5—7 дней и в течение более длительного периода — 10—14 дней [19, 20], при условии обеспечения адекватного перехода на долговременную поддерживающую терапию АВК. Эффективность такого терапевтического подхода была подтверждена последующими наблюдательными исследованиями, не выявившими увеличения частоты повторных ВТ, при уменьшении продолжительности иницирующей терапии гепарином у больных ТГВ, в последующем получавших АВК на протяжении трех месяцев. Такое сокращение сроков средней продолжительности иницирующей терапии НФГ с 10 до 5 дней имеет ожидаемое преимущество в отношении уменьшения числа случаев ГИТ. Для уменьшения длительности иницирующей терапии рекомендуется начинать прием АВК одновременно с назначением НФГ, ГНМВ, фондапаринукса у больных острым ТГВ/ГЭЛА [7]. Нет жестких рекомендаций относительно начальной дозы варфарина, которая может составлять 10 мг у молодых (<60), относительно здоровых пациентов и 5 мг у более пожилых [8]. Доза препарата должна индивидуально подбираться лечащим врачом исходя из возраста пациента, веса, наличия сопутствующих заболеваний и риска геморрагических осложнений. Известно, что при высокой эффективности АВК имеют ряд существенных недостатков, ограничивающих их применение в клинической практике. Среди них следует упомянуть узкое терапевтическое окно, взаимодействие со многими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, необходимость регулярного лабораторного контроля, частой коррекции дозы, медленное развитие и окончание эффекта и т. д. Кроме того, чувстви-

тельность пациента к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей, в частности от носительства полиморфизмов гена цитохрома CYP2C9, контролирующего метаболизм варфарина в печени, и гена комплекса 1 витамин К эпоксид редуктазы (*VKORC1*) — молекулы-мишени антагонистов витамина К. Носительство различных генотипов CYP2C9 и *VKORC1* оказывает влияние на потребность в суточной дозе варфарина и ассоциируется с риском кровотечений. Европейское общество кардиологов в настоящее время не рекомендует проводить рутинное генотипирование перед началом терапии варфарином [8], однако оно может быть оправданным у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение АВК.

Назначение **НПОАК** признано в настоящее время привлекательной альтернативой стандартному подходу (парентеральные антикоагулянты + АВК) к лечению и профилактики ВТ. НПОАК делятся на два класса: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписабан и эдоксабан). В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют активность одного этапа коагуляции. НОАК имеют определенные преимущества перед АВК (возможность назначения фиксированных доз, быстрое начало и прекращение эффекта, отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля показателей свертываемости крови, меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами), вместе с тем их применение в повседневной практике требует учета ряда особенностей. Важнейшими из них являются сильная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических свойств от функции почек (особенно это касается даби-

гатрана), метаболизм в печени, связанный с P450 (CYP3A4), абсорбция и элиминация с участием Р-гликопротеина, что обуславливает взаимодействие с рядом препаратов (хинидин, амиодарон, верапамил, противогрибковые средства).

НПОАК в сравнении с парентеральными антикоагулянтами + АВК изучались у больных ВТ в острой стадии заболевания, при этом дизайн исследований и режим дозирования достаточно сильно отличались, что нашло отражение в последующих рекомендациях по использованию данных препаратов.

Дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза в день сравнивался с варфарином в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II [21, 22]. Условием рандомизации в исследованиях было по крайней мере 5-дневное назначение НФГ/ГНМВ (в среднем продолжительность курса лечения парентеральными антикоагулянтами составила более 9 дней). RE-COVER включало 2564, а RE-COVER II — 2589 больных ВТ, длительность наблюдения в обоих исследованиях составляла 6 мес. Объединенный анализ результатов RE-COVER и RE-COVER II подтвердил гипотезу о том, что дабигатран не хуже варфарина в отношении снижения риска повторных ВТ, количество которых составило 2,4 и 2,2% соответственно. Эффект дабигатрана не зависел от возраста, пола, индекса массы тела, наличия анамнеза ВТ, ХПН (СКФ 30—49 мл/мин), сопутствующей терапии. Риск геморрагических осложнений был несколько меньшим у получавших дабигатран в сравнении с варфарином: 1,4% vs 2,0% ОР (отношение рисков) 0,73 — разница по большим кровотечениям, и 16,1% vs 22,2% (ОР 0,70) — по общему числу кровотечений. Риск кровотечений на терапии дабигатраном не повышался у лиц >75 лет, при СКФ 30—49 мл/мин, при анамнезе геморрагических осложнений. В исследовании RE-COVER дабигатран отменялся достоверно ча-

ще вследствие развития побочных эффектов (в основном диспепсии), чем варфарин. Дабигатран в дозе 150 мг (110 мг у лиц старше 80 лет или при сопутствующем приеме верапамила) x 2 раза в день может быть рекомендован как альтернатива АВК при лечении острых ВТ, после иницирующей терапии парентеральными антикоагулянтами, которая должна составлять не менее 5 дней (табл. 3) [8].

Ривароксабан (в дозе 15 мг x 2 раза в день в течение 3 нед., с последующим переходом на 20 мг/сут) сравнивался со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин или аценокумарол) в исследованиях EINSTEIN-DVT (ТТВ ± бессимптомная ТЭЛА) и EINSTEIN-PE (ТЭЛА ± ТГВ) [23]. Ривароксабан назначался сразу или

после иницирующей терапии парентеральными антикоагулянтами (НФГ, ГНМВ, фондапаринукс), продолжительность которой не должна была превышать 48 ч. Исследования были открытыми, включали 8282 больных, продолжительность наблюдения составляла 3, 6, 12 мес., в среднем $207,6 \pm 95,9$ дня для группы ривароксабана и $204,0 \pm 97,2$ дня — для стандартной терапии. Назначение ривароксабана оказалось не хуже стандартной терапии: количество первичных конечных точек (фатальные и нефатальные ВТ) составило 2,1 vs 2,3%, при этом частота больших кровотечений + клинически значимых небольших кровотечений составила 9,4 и 10,0% соответственно. В исследовании было включено достаточно большое ко-

ТАБЛИЦА 3. Антикоагулянтная терапия при лечении острой стадии венозных тромбозов

Препарат	Режим дозирования	Продолжительность лечения	T1/2 часы	Почечный клиренс
<i>Парентеральные антикоагулянты</i>				
НФГ	в/в болюс 80 ЕД/кг или 5000 ЕД, далее в/в 18 ЕД/кг/ч, далее коррекция дозы по АЧТВ (1,5—2,5 от исх.) каждые 6 ч	Монотерапия не менее 5 дней и далее до достижения терапевтических значений МНО (2—3) на терапии АВК или дабигатран в дозе 150 мг (110 мг у лиц >80 лет или прием верапамила) x 2 раза в день или эдоксабан*	1,5	30%
	в/в болюс 5000 ЕД, далее 250 ЕД/кг п/к x 2 раза в день с контролем АЧТВ через 6 ч после п/к инъекции п/к болюс 333 ЕД/кг, далее 250 ЕД/кг п/к x 2 раза в день с контролем АЧТВ через 6 ч после п/к инъекции			
ГНМВ	п/к		3—4	80%
эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг каждые 24 ч*			
дальтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 ч или 200 МЕ/кг каждые 24 ч**			
надропарин	86 МЕ/кг каждые 12 ч или 171 МЕ/кг каждые 24 ч			
тинзапарин	175 МЕ/кг каждые 24 ч	17—21	100%	
Фондапаринукс	5 мг (вес <50 кг), 7,5 мг (от 50 до 100 кг), 10 мг (>100 кг) п/к каждые 24 ч			
<i>Пероральные антикоагулянты</i>				
Ривароксабан	15 мг x 2 раза в день	3 нед.	7—11	35%
Апиксабан	10 мг x 2 раза в день	7 дней	8—12	25%

* Рекомендовано в США и некоторых странах ЕС. ** У онкологических больных доза 200 МЕ/кг каждые 24 ч макс. 18000 ЕД, назначается на период 1 мес., далее 150 МЕ/кг каждые 24 ч еще в течение 5 мес.

личество больных высокого риска: «ослабленные» пациенты (возраст >75 лет, умеренная ХПН — СКФ 30—50 мл/мин, масса тела <50 кг); с активным раком; с анамнезом ВТ, и по каждой из этих групп был проведен отдельный анализ. Интересно отметить, что у «ослабленных» больных (n = 1573) эффективность ривароксабана в сравнении со стандартной терапией была выше: по большим кровотечениям разница составила 1,3 vs 4,5%, p = 0,011, а по достигнутому клиническому успеху (повторные ВТ + кровотечения) — 4,6 vs 8,4% соответственно, p = 0,017, ОР — 0,51. У больных активным раком (n = 597) повторные ВТ наблюдались среди 5,1% из лечившихся ривароксабаном и у 7,1% из получавших стандартную терапию, при этом разница по большим кровотечениям составила 2,8 и 5% соответственно, что по достигнутому клиническому успеху составило ОР — 0,6 (статистически значимо в пользу ривароксабана). У лиц с анамнезом ВТ (n = 1610) повторные ВТ отмечались у 1,4% в группе ривароксабана vs 3,1% — стандартной терапии, при риске больших кровотечений 0,9 и 1,7% соответственно, что по достигнутому клиническому успеху составило ОР — 0,52 (достоверно в пользу ривароксабана). Назначение ривароксабана (в дозе 15 мг x 2 раза в день в течение 3 нед., с последующим переходом на 20 мг/сут) может являться альтернативой стандартной терапии парентеральными антикоагулянтами с переходом на АВК при лечении ВТ (табл. 3) [8].

Апиксабан (в дозе 10 мг x 2 раза/сут в течение 1 нед., с последующим переходом на 5 мг x 2 раза/сут) сравнивался со стандартной терапией (эноксапарин/варфарин) в исследовании AMPLIFY [24]. В исследование были включены 5395 больных с острым ТПВ/ТЭЛА, период наблюдения составил 6 мес. Апиксабан назначался сразу или после иницирующей терапии парентеральными антикоагулянтами (НФГ, ГНМВ, фондапаринукс), продолжительность которой

не должна была превышать 36 ч. Апиксабан оказался не хуже стандартной терапии в предотвращении повторных фатальных и нефатальных ВТ, число которых составило 2,3 и 2,7% соответственно. В то же время было отмечено существенное снижение риска кровотечений на терапии апиксабаном. Количество больших кровотечений в группе апиксабана составило 0,6% vs 1,8% в группе стандартной терапии, p < 0,001, а разница по большим + клинически значимым небольшим кровотечениям 4,3 vs 9,7% соответственно, p < 0,001. Апиксабан (в дозе 10 мг x 2 раза/сут в течение 1 нед., с последующим переходом на 5 мг x 2 раза/сут) признан альтернативой стандартной терапии при лечении ВТ (табл. 3) [8].

Эдоксабан изучался в крупнейшем исследовании HOKUSAI-VTE [25], включившем 8292 больных ВТ, из них 3319 были с ТЭЛА, продолжительность наблюдения составляла от 3 до 12 мес. В отличие от других, в данном исследовании предусматривалось сравнение с варфарином двух доз препарата 60 мг/сут и 30 мг/сут (при СКФ 30—50 мл/мин, массе тела <60 кг; сопутствующем приеме ингибиторов Р-гликопротеина). Рандомизация в группы эдоксабана или варфарина осуществлялась только после курса иницирующей терапии НФГ/ГНМВ, которая должна была составлять не менее 5 дней. У всех больных с диагнозом ТЭЛА определялось содержание N-концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) и у 1002 проводилось МСКТ с целью исключения дисфункции правого желудочка. Эдоксабан оказался не хуже варфарина в профилактике повторных ВТ, число которых составляло 3,2 и 3,5% соответственно. Интересно отметить, что у больных ТЭЛА с подтвержденной дисфункцией правого желудочка (NT-proBNP ≥ 500 пг/мл) количество повторных ВТ на терапии эдоксабаном было меньше 3,3% в сравнении с варфарином 6,2%, ОР — 0,52. Подобные результаты были

ТАБЛИЦА 4. Клинические факторы, ограничивающие применение новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбозах

врожденные и приобретенные тромбофилии
активный рак и его лечение в течение последних 6 мес.
продолжающееся кровотечение или другие противопоказания к антикоагулянтной терапии
возраст <18 лет
беременность и кормление грудью
двойная антитромбоцитарная терапия
выраженное ожирение
тромболитическая терапия
наличие кава-фильтра
ХПН (СКФ < 25—30 мл/мин)
венозные тромбозы редкой локализации (церебральные, внутренних органов, дистальные отделы вен нижних конечностей)

получены и в подгруппе с выявленной дисфункцией правого желудочка по данным МСКТ, где ОР составило 0,42 в пользу эдоксабана. В подгруппе (n = 1452) получавших уменьшенную дозу эдоксабана 30 мг/сут количество повторных ВТ составляло 3% в сравнении с 4,2% из лечившихся варфарином, ОР — 0,73. Различий по большим кровотечениям в группах эдоксабана и варфарина отмечено не было: 1,4% vs 1,6%, однако по показателю большие + клинически значимые небольшие кровотечения разница составила 8,5 vs 10,3% соответственно, p < 0,004. В подгруппе получавших уменьшенную дозу эдоксабана в сравнении с варфарином разница по кровотечениям была более существенной: 1,5% vs 3,1% соответственно — по большим (ОР — 0,5) и 7,9 vs 12,8% — по клинически значимым (ОР — 0,62). Прием эдоксабана у больных ВТ рекомендован Европейским обществом кардиологов после иницирующей терапии парентераль-

ными антикоагулянтами, однако данный препарат в настоящее время проходит процедуру одобрения в странах ЕС (табл. 3) [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что НПОАК по крайней мере не менее эффективны, чем стандартная терапия (парентеральные антикоагулянты + АВК) у большинства больных ВТ. К несомненным преимуществам НПОАК относятся удобства применения: назначение препаратов в фиксированных дозах, отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля, возможность при необходимости быстрой отмены. Достоверно меньшая частота развития кровотечений в сравнении со стандартной терапией наблюдалась на фоне приема апиксабана. Следует отметить, что даже в таких крупных и хорошо организованных исследованиях, как RE-COVER и RE-COVER II, EINSTEIN-DVT и PE, AMPLIFY и HOKUSAI-VTE, TTR (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне) на терапии АВК составляло 57—63,5%, в то время как комплаентность приема НПОАК достигала 80—90%. В реальной клинической практике различия в эффективности и безопасности между стандартной терапией и НПОАК могут быть весьма существенными. НПОАК не применяются у больных ТЭЛА высокого риска с шоком и гипотензией, с показаниями к тромболитической терапии, хирургической или чрескожной катетерной эмболэктомии. Существенно ограничивает применение НПОАК и наличие ХПН (для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана СКФ < 30 мл/мин, а для апиксабана < 25 мл/мин). Недостаточно изучено применение НПОАК у ряда других групп высокого риска (табл. 4). Возможно, появление результатов новых исследований расширит показания к применению НПОАК в будущем.



ИСТОЧНИКИ

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008. 28(3): 370–372.
2. Tagalakis V et al. Incidence and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am. J. Med.*, 2013. 126: 13–21.
3. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. 107 (23 Suppl 1): 19–116.
4. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA*, 2003. 290: 1868–74.
5. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.*, 2002. 88: 407–14.
6. Kearon C. National history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003. 107 (1): 22–130.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines (9th Edition). *Chest*, 2012. 141 (Suppl): 419–494.
8. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2014. 35: 3033–80.
9. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet*, 1960. 1: 1309–12.
10. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1992. 327: 1482–89.
11. Garcia DA, Baglin TP et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines (9th Edition). *Chest*, 2012. 141 (Suppl): 24–43.
12. Van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MN. Fixed-dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2004.
13. Couturand F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb. Haemost.*, 2001. 86: 980–4.
14. Bocalon H, Elias A, Chale JJ et al. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low molecular weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch. Intern. Med.*, 2000. 160: 1769–73.
15. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood*, 2011. 118(20): 5394–5400.
16. Diepstraten J et al. Population pharmacodynamic model for low molecular weight heparin nadroparin in morbidly obese and non-obese patients using anti-Xa levels as endpoint. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015. 71: 25–34.
17. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep vein thrombosis: a randomized trial. *ANN. Intern. Med.*, 2004. 140: 867–73.
18. Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349: 1695–1702.
19. Gallus AS, Jackaman J, Tillett J et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet*, 1986. 2: 1293–6.
20. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1990. 322: 1260–64.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009. 361: 2342–52.
22. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014. 129: 764–772.
23. Prins MH, Lensin AW, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis. *Thromb. J.*, 2013. 11: 21.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 369: 799–808.
25. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. The Hokusai-VTE Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 369: 1406–1415.

ВОЗМОЖНОСТИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н., **Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

В данной статье обсуждаются возможности использования нового перорального антикоагулянта — дабигатрана этексилата — для лечения венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Представлены результаты 4 рандомизированных клинических исследований — RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY и RE-SONATE. В RE-COVER и RE-COVER II сравнили эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина у больных с острым эпизодом ВТЭО, а в RE-MEDY и RE-SONATE оценили целесообразность продления терапии дабигатраном у больных ВТЭО, завершивших основной 3—6-месячный курс лечения антикоагулянтами. При этом в RE-MEDY дабигатран сравнили с варфарином, а в RE-SONATE — с плацебо. По итогам RE-COVER, RE-COVER II и RE-MEDY эффективность дабигатрана (150 мг 2 раза в день) в отношении предупреждения рецидивирующих и фатальных эпизодов ВТЭО не уступала таковой варфарина, а по влиянию на риск геморрагических осложнений дабигатран оказался более безопасным. В исследовании RE-SONATE по сравнению с плацебо дабигатран снижал риск рецидива ВТЭО на 92%, но увеличивал при этом риск больших или клинически значимых малых кровотечений в 2,9 раза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбозные осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, дабигатран, варфарин, антикоагулянты

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), являются распространенной патологией с ежегодной частотой возникновения в общей популяции 1—2 случая на 1 тыс. человек [1—2]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении и профилактике данной патологии, заболеваемость ВТЭО не только не снижается, но и неуклонно возрастает. Так, например, в 2006 г. в США количество больных ВТЭО составляло 950 тыс. По прогнозам экспертов, к 2050 г. их число удвоится (главным образом в результате

экспансии и старения населения) и достигнет 1,82 млн человек [3].

Антикоагулянты считаются основными препаратами для лечения эпизода ВТЭО. По современным представлениям [4—5], стандартная терапия ВТЭО предусматривает короткий (5—7 дней) курс парентеральных антикоагулянтов с последующим пероральным приемом антагонистов витамина К на протяжении как минимум 3 мес. Наиболее изученным и широко применяемым антагонистом витамина К является варфарин, эффективность которого при ВТЭО убедительно доказана в многочисленных клинических исследованиях. Однако

длительная терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей, таких как необходимость подбора индивидуальной дозы, потребность в постоянном (не реже 1 раза в месяц) лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических особенностей пациентов (носительство полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1) на антикоагулянтный эффект и риск геморрагических осложнений [6]. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов, не имеющих указанных недостатков, представляется весьма актуальной задачей.

Дабигатран этексилат (в дальнейшем — дабигатран) — новый пероральный антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина. Он является низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладает фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12—17 ч и выводится из организма почками [7]. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X), дабигатран воздействует на каскад коагуляции избирательно и блокирует только один фактор свертывания — фактор IIa (тромбин). Он ингибирует свободный и фибрин-связанный тромбин, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Поскольку в процессе каскада коагуляции тромбин превращает фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Помимо селективного механизма действия, дабигатран отличается от варфарина тем, что назначается в фиксированных дозах, не требует регулярного лабораторного кон-

троля, не взаимодействует с пищей, а его взаимодействие с лекарствами ограничено несколькими препаратами. Указанные особенности определяют преимущества дабигатрана над варфарином и упрощают его рутинное использование.

Дабигатран является хорошо изученным препаратом и на сегодняшний день обладает наибольшей доказательной базой среди новых пероральных антикоагулянтов. Ранее выполненные исследования продемонстрировали его эффективность и безопасность для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Так, исследование RE-MODEL [8—9] показало, что эффективность и безопасность дабигатрана, назначаемого для профилактики ВТЭО у больных после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, сопоставимы с таковыми эноксапарина. В исследовании RE-LY [10] было установлено, что по сравнению с варфарином для профилактики инсульта при ФП дабигатран в дозе 110 мг дважды в день является более безопасным при сопоставимой эффективности, а в дозе 150 мг дважды в день — более эффективным при одинаковой безопасности.

В 2014 г. были опубликованы результаты выполненного в США наблюдательного когортного исследования Medicare [11], в котором участвовало почти 135 тыс. пациентов с ФП в возрасте старше 65 лет, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare. Результаты Medicare свидетельствуют о том, что у пожилых больных с неклапанной ФП терапия дабигатраном (150 мг дважды в день у 85% больных из группы дабигатрана) более эффективна в отношении снижения риска ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния и смерти, чем лечение варфарином, но при этом сопровождается увеличением риска большого желудочно-

кишечного кровотечения (стоит отметить, что в целом различий по частоте больших кровотечений между группами дабигатрана и варфарина не было). Полученные данные в полной мере совпадают с результатами исследования RE-LY, касающимися дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день.

Возможности использования дабигатрана для лечения ВТЭО изучены достаточно полно; в настоящее время доказательная база включает 4 исследования. В 2009 г. опубликованы результаты первого из исследований — RE-COVER [12], целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности 6-месячной терапии дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в день с традиционным лечением варфарином.

Исследование RE-COVER было многоцентровым рандомизированным двойным слепым. В нем приняли участие пациенты из 228 медицинских центров в 29 странах. Включали больных старше 18 лет с острым, симптомным, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ нижних конечностей (с проксимальной локализацией тромбов) и/или ТЭЛА и планируемой продолжительностью лечения антикоагулянтами в течение 6 мес. Диагноз ТГВ нижних конечностей подтверждали при помощи компрессионной ультрасонографии или флебографии. Для верификации диагноза ТЭЛА проводили вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, ангиопульмонографию или спиральную компьютерную томографию с контрастированием легочных артерий.

Критериями исключения являлись продолжительность симптомов ВТЭО более 14 дней; эпизод ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или необходимостью проведения тромболитической терапии; наличие других показаний для терапии варфарином; недавний острый коронарный синдром (ОКС); высокий риск кровотечений; заболевания печени с повыше-

нием в крови уровня печеночных ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; предполагаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев; наличие противопоказаний для назначения гепарина или рентгенконтрастного вещества; беременность или неадекватная контрацепция у женщин; необходимость длительной антитромботической терапии (допускалось применение ацетилсалициловой кислоты до 100 мг/сут).

Больных рандомизировали в группы варфарина и дабигатрана в соотношении 1:1. Все пациенты получили парентеральные антикоагулянты (нефракционированный гепарин внутривенно, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс подкожно), лечение которыми начинали до рандомизации. Прием варфарина начинали в день рандомизации. Дозы препарата подбирали таким образом, чтобы поддерживать значения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона (2,0—3,0). Терапию парентеральными антикоагулянтами прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух дней подряд, но не ранее, чем через 5 дней от начала лечения. Дабигатран назначали в фиксированных дозах (150 мг 2 раза в день). Первую дозу дабигатрана пациенты получили за 2 ч до последней инъекции парентеральных антикоагулянтов или в момент прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина. Сразу после начала приема дабигатрана введение парентеральных антикоагулянтов прекращали. Продолжительность терапии дабигатраном или варфарином составляла 6 мес.

Первичной конечной точкой эффективности были рецидивы ВТЭО и связанная с ними смертность. Первичной конечной точкой безопасности считали геморрагические осложнения, среди которых выделяли большие и

клинически значимые малые кровотечения. Критерии больших и малых кровотечений соответствовали описанным ранее [13]. Также учитывали случаи возникновения ОКС.

С апреля 2006 г. по ноябрь 2008 г. в исследовании рандомизировали 2 564 пациента, 78,5% из них были жителями Европы или Северной Америки. По разным причинам исключили 7 больных из группы дабигатрана и 18 — из группы варфарина. В итоге в группу дабигатрана включили 1 274 пациента, а в группу варфарина — 1 265. Один пациент, рандомизированный в группу дабигатрана, по ошибке при-

нимал варфарин в течение всего исследования; при проведении анализа безопасности данного больного рассматривали в составе группы варфарина. Основные характеристики обследованных представлены в *таблице 1*.

Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в среднем составила 9 дней в обеих группах. В группе варфарина у каждого пациента в течение 6 месяцев было выполнено примерно 16 измерений МНО. Значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, варьируя от 53% в первый месяц лечения до 66% в послед-

ТАБЛИЦА 1. Основные характеристики пациентов в исследовании RE-COVER

Характеристики	Дабигатран n = 1273	Варфарин n = 1266	P
Возраст, годы (M ± SD)	55,0 ± 15,8	54,4 ± 16,2	0,42
Женский пол, n (%)	535 (42,0%)	520 (41,1%)	0,66
Этническая принадлежность, n (%):			0,14
Европеоиды	1212 (95,2%)	1195 (94,4%)	
Негроиды	36 (2,8%)	31 (2,4%)	
Монголоиды	25 (2,0%)	40 (3,2%)	
Масса тела, кг (M ± SD)	85,5 ± 19,2	84,2 ± 18,3	0,10
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	28,9 ± 5,7	28,4 ± 5,5	0,03
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	105,8 ± 40,7	104,4 ± 39,9	0,40
Диагноз, n (%):			0,96
Изолированный ТГВ	880 (69,1%)	869 (68,6%)	
Изолированная ТЭЛА	270 (21,2%)	271 (21,4%)	
ТГВ + ТЭЛА	121 (9,5%)	124 (9,8%)	
Диагноз ВТЭО не подтвердился	2 (0,2%)	2 (0,2%)	
Злокачественные новообразования, n (%)	64 (5,0%)	57 (4,5%)	0,60
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	327 (25,7%)	322 (25,4%)	0,92
Парентеральные антикоагулянты:			
До рандомизации, дни*	3 (2—4)	3 (2—4)	
После рандомизации, дни*	6 (5—8)	6 (5—8)	
Нефракционированный гепарин, n (%)	144 (11,3%)	164 (13,0%)	
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1138 (89,4%)	1148 (90,7%)	
Фондапаринукс, n (%)	50 (3,9%)	36 (2,8%)	
ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения.			
* Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).			

Прадакса® – для лечения ТГВ/ТЭЛА

Прадакса®
дабигатран этексилат

Преображая
антикоагулянтную терапию



- ➔ Снижение риска всех кровотечений*1
- ➔ Высокая эффективность в лечении ТГВ и ТЭЛА**1
- ➔ Одна дозировка (150 мг x 2) в стационаре и на выписку¹

Прадакса® – краткая инструкция по медицинскому применению²

Регистрационный номер: ПСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ПП-008092 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав одной капсулы содержит 86,48 мг, 135,83 мг или 171,35 мг дабигатрана этексилата эквивалента, соответствующего 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и венозных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика системных исходов, вызванных этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ПТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КФГ менее 30 мл/мин); наличие или недавнее наличие кровотечения, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт; в течение 6 месяцев до начала терапии, существенный риск развития большого кровотечения или кровотечения или недавнего использования ЖПТ, наличие клинически обоснованной высокой дозы аспирина, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавние операции на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее интратеоретальное кровоизлияние, наличие или подозрение на кардинально расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, состояние

анемии или большое внутрисосудистое или внутритканевое состояние карцином; одновременное использование любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, гепаринсульфата, гепарина (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), низкомолекулярного гепарина (фундапаринус и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аrixиван и др.), за исключением случаев периода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременно назначение этанерсипта для системного применения, циклоспорина, атракореама, такролимуса и дронедарона; нарушение функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие пролежневых язвочек сердца; возраст до 16 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания капсулы в желудок. Не следует вскрыть капсулу. Особое внимание при взятии капсулы из блистера вынуть капсулу из блистера, ополоснуть блистер; не выливайте капсулы через фольгу; удалите фольгу полностью, чтобы избежать вскрытия капсулы. **Побочные эффекты.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТГ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбозов и/или пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактике смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТГВ) и/или тромбозов

легочной артерии (ПТЭЛА) и смертельных исходов этих заболеваний. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): anemia, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, десневые кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожная геморрагическая сыпь, тромбоцитопение, кровотечения, гематурия. **Иррелевант:** все побочные эффекты, приведенные в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и другие антикоагулянты, сопровождается с осторожностью при состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о возможном снижении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или фибриногенного времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий применение дозы АЧТВ в 2-3 раза выше граничных норм не привело к повышенной частоте кровотечения. Условная оценка: в случае повышения риска кровотечения. Условная оценка: в случае, если при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.com

* на основании исследований

** ПТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

1. Schulman S et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014; 129(7): 764-72

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®, ПП: 75 мг/110 мг – ПСР—007065/09; 150 мг – ПП-008092.

ний месяц. В целом значения МНО не достигали терапевтического диапазона 21% времени и превышали его 19% времени. Лечение антикоагулянтами было досрочно прекращено у 204 пациентов (16,0%) в группе дабигатрана и у 183 (14,5%) — в группе варфарина. Период наблюдения для оценки эффективности лечения оказался короче запланированных 6 мес. у 101 больного (7,9%) в группе дабигатрана и у 97 (7,7%) — в группе варфарина.

В сравнении с варфарином 6-месячная терапия дабигатраном оказалась не менее эффективна в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,1% в группе варфарина [относительный риск (ОР) 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65—1,84].

Частота больших кровотечений в группе дабигатрана оказалась чуть ниже, чем в группе варфарина, и составила 1,6 и 1,9% соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,45—1,48). Частота больших и клинически значимых малых кровотечений была 5,6% в группе дабигатрана и 8,8% в группе варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47—0,84; $p = 0,002$). Различий по локализации кровотечений между группами не было, за исключением того, что в группе дабигатрана обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. Частота любых кровотечений также оказалась ниже в группе дабигатрана — 16,1 против 21,9% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59—0,85), поэтому в итоге 6-месячная терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29%.

Нужно отметить, что количество пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию в связи с развитием побочных эффектов, было выше в группе дабигатрана — 9,0 против 6,8% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,01—1,76; $p = 0,05$). В группе дабигатрана чаще возникали диспепсические

расстройства — 2,9% против 0,6% ($p < 0,001$).

Количество умерших, а также больных ОКС и с повышением уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы было примерно одинаковым в обеих группах.

Таким образом, в исследовании RE-COVER у больных с острым эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА сравнили 6-месячную терапию дабигатраном (150 мг 2 раза в день) со стандартной терапией варфарином (МНО 2,0—3,0) после короткого курса парентеральных антикоагулянтов. При этом эффективность дабигатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭО была не хуже таковой варфарина, а риск кровотечений на фоне его приема оказался почти на треть ниже, чем в группе варфарина.

Поскольку исследователи расценили частоту рецидивов ВТЭО в RE-COVER как низкую, то для подтверждения полученных результатов на большем количестве пациентов и более подробного анализа подгрупп было принято решение о проведении исследования RE-COVER II [14], которое фактически являлось продолжением RE-COVER и имело аналогичный дизайн.

В исследовании RE-COVER II приняли участие 208 медицинских центров из 31 страны. Критерии включения и исключения в исследование были идентичны таковым в RE-COVER, за исключением того, что не включали пациентов с повышением уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы, а не в 2 раза, как это было в RE-COVER. Диагноз проксимального ТГВ и/или ТЭЛА был объективно подтвержден до рандомизации. Дополнительный диагностический поиск бессимптомных эпизодов ТГВ/ТЭЛА осуществляли в течение 72 часов после рандомизации.

Пациентов рандомизировали для приема дабигатрана (150 мг 2 раза в день) и индивидуально подобранных доз варфарина в соотношении 1:1. Длительность антикоагулянтной тера-

пии составила 6 месяцев. Контрольные исследования проводили через 7 дней после рандомизации и далее ежемесячно в течение 6 месяцев. Дополнительный визит происходил через 30 дней после завершения основного лечения.

В период с июня 2008 г. по октябрь 2010 г. в исследование рандомизировали 2 589 больных; 66% были жителями Европы или Северной Америки, 20% — стран Азии. Четырнадцать пациентов из группы дабигатрана и 7 — из группы варфарина не получали никаких исследуемых препаратов, поэтому в анализ эффективности включили 1 279 пациентов из

группы дабигатрана и 1289 — из группы варфарина. Анализ безопасности выполнили среди 1 280 больных из группы дабигатрана и 1 288 — из группы варфарина. Не было никаких существенных различий между группами по основным характеристикам, кроме большей пропорции лиц с повторными эпизодами ВТЭО в группе дабигатрана (табл. 2).

Медиана продолжительности лечения парентеральными антикоагулянтами составила 9 дней в обеих группах. В группе варфарина значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона (МНО 2,0–3,0) в

ТАБЛИЦА 2. Основные характеристики пациентов в исследовании RE-COVER II

Характеристики	Дабигатран n = 1280	Варфарин n = 1288	P
Возраст, годы (M ± SD)	54,7 ± 16,2	55,1 ± 16,3	0,39
Женский пол, n (%)	499 (39%)	512 (39,8%)	0,69
Этническая принадлежность, n (%):			1,0
Европеоиды	993 (77,6%)	999 (77,6%)	
Негроиды	19 (1,5%)	19 (1,5%)	
Монголоиды	267 (20,9%)	270 (21,0%)	
Масса тела, кг (M ± SD)	83,2 ± 19,7	82,9 ± 19,6	0,69
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	28,4 ± 5,8	28,4 ± 5,8	0,89
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	108,2 ± 43,7	107,1 ± 41,1	0,50
Диагноз, n (%):			0,85
Изолированный ТГВ	877 (68,5%)	873 (67,8%)	
Изолированная ТЭЛА	298 (23,3%)	297 (23,1%)	
ТГВ + ТЭЛА	104 (8,1%)	117 (9,1%)	
Диагноз ВТЭО не подтвердился	1 (0,1%)	1 (0,1%)	
Злокачественные новообразования, n (%)	50 (3,9%)	50 (3,9%)	0,98
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	247 (19,3%)	203 (15,8%)	0,02
Парентеральные антикоагулянты:			
Общая продолжительность лечения, дни (M ± SD)	9,4 ± 3,8	9,6 ± 4,1	
После рандомизации, дни (M ± SD)	6,8 ± 3,4	7,1 ± 3,7	
Нефракционированный гепарин, n (%)	198 (15,5%)	207 (16,1%)	
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1133 (88,5%)	1147 (89,1%)	
Фондапаринукс, n (%)	32 (2,5%)	21 (1,6%)	
ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения			

среднем 57% времени, варьируя от 51% в первый месяц лечения до 62% в последний месяц. Показатели МНО не достигали терапевтического диапазона 24% времени и превышали его 19% времени.

Прием исследуемого препарата был прекращен преждевременно у 188 пациентов (14,7%) в группе дабигатрана и у 182 (14,1%) — в группе варфарина. Запланированный для анализа эффективности период наблюдения не был завершен у 125 пациентов (9,8%) в группе дабигатрана и у 116 (9,0%) — в группе варфарина.

Как и в RE-COVER, дабигатран оказался не хуже варфарина в отношении предупреждения рецидивирующих или фатальных эпизодов ВТЭО. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,3% в группе дабигатрана и 2,2% в группе варфарина (ОР 1,08; 95% ДИ 0,64—1,80; $p < 0,001$ для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина).

Большие кровотечения случились у 15 пациентов (1,2%) в группе дабигатрана и у 22 больных (1,7%) в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,36—1,32). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения оказался ниже у получавших дабигатран (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45—0,84). Частота любых кровотечений также была ниже в группе дабигатрана — 15,6% против 22,1% в группе варфарина (ОР 0,67; 95% ДИ 0,56—0,81). Диспепсические расстройства оказались единственным побочным эффектом, который чаще наблюдали в группе дабигатрана (1,0%), чем в группе варфарина (0,2%). Частота ОКС в группе дабигатрана оказалась выше, чем у принимавших варфарин, хотя различия между группами не были статистически значимыми.

Результаты исследования RE-COVER II полностью совпали с данными RE-COVER и подтвердили гипотезу о том, что эффективность дабигатрана (150 мг 2 раза в день) в отноше-

нии профилактики рецидивов ВТЭО не уступает таковой варфарина. После суммирования результатов RE-COVER и RE-COVER II объединенный ОР рецидива ВТЭО для дабигатрана составил 1,09 (95% ДИ 0,76—1,57) (табл. 3). При этом дабигатран оказался безопаснее варфарина по влиянию на риск геморрагических осложнений: у принимавших дабигатран объединенный ОР большого или клинически значимого малого кровотечения был ниже на 38%, а риск любого кровотечения — на 30%. Также на фоне приема дабигатрана отмечена тенденция к уменьшению риска больших кровотечений.

Анализ подгрупп объединенных данных показал, что пол, этническая принадлежность, регион проживания, индекс массы тела, клиренс креатинина, эпизоды ВТЭО в анамнезе, одновременное с антикоагулянтами использование ингибиторов Р-гликопротеина, ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов не влияли на эффективность антикоагулянтной терапии. Аналогично эти же показатели, а также геморрагические эпизоды в анамнезе не влияли на риск большого или любого кровотечения при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином.

Также анализ подгрупп не выявил необходимости корректировать дозу дабигатрана в зависимости от демографических особенностей пациентов или характера сопутствующей терапии. Ранее лекарственные взаимодействия с дабигатраном были описаны только для ингибиторов Р-гликопротеина [15]. Хотя в обоих исследованиях RE-COVER всего 100 человек одновременно принимали дабигатран и ингибитор Р-гликопротеина, у них не было отмечено повышения риска кровотечений. Точно так же не обнаружили доказательств увеличения риска кровотечений при приеме дабигатрана у больных старше 75 лет, с клиренсом креатини-

ТАБЛИЦА 3. Исходы лечения ВТЭО (объединенный анализ исследований RE-COVER и RE-COVER II)

Исходы	Дабигатран n = 2553	Варфарин n = 2554	ОР (95% ДИ)
<i>Анализ эффективности</i>			
Первичная конечная точка (рецидив ВТЭО или связанная с ним смертность), n (%):			
В период исследования	60 (2,4%)	55 (2,2%)	1,09 (0,76—1,57)
В период исследования + 30 дней после	68 (2,7%)	62 (2,4%)	1,09 (0,77—1,54)
Симптомный ТГВ	40 (1,6%)	34 (1,3%)	
Симптомная нефатальная ТЭЛА	18 (0,7%)	18 (0,7%)	
Смерть вследствие ТЭЛА	2 (0,1%)	3 (0,1%)	
Смерть от любых причин	46 (1,8%)	46 (1,8%)	1,0 (0,67—1,51)
<i>Анализ безопасности</i>			
Большое кровотечение, n (%)	37 (1,4%)	51 (2,0%)	0,73 (0,48—1,11)
Внутричерепное кровотечение, n (%)	2 (0,1%)	5 (0,2%)	
Большое или клинически значимое малое кровотечение, n (%)	136 (5,3%)	217 (8,5%)	0,62 (0,50—0,76)
Любое кровотечение, n (%)	411 (16,1%)	567 (22,2%)	0,70 (0,61—0,79)
Острый коронарный синдром, n (%):			
Любой	9 (0,4%)	5 (0,2%)	
Инфаркт миокарда	8 (0,3%)	4 (0,2%)	
ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбоз эмболические осложнения. ОР — относительный риск. ДИ — доверительный интервал.			

на 30—49 мл/мин или геморрагическими эпизодами в анамнезе.

Эффективность дабигатрана для вторичной профилактики ВТЭО обусловлена тем, что он ингибирует как свободный, так и связанный с фибриновым сгустком тромбин, прерывая таким образом каскад коагуляции и препятствуя образованию и распространению тромба [16]. Кроме того, в отличие от варфарина, дабигатран действует значительно быстрее, его максимальный антикоагулянтный эффект достигается уже через 1 час после приема внутрь. Сравнивая эффективность двух препаратов, нужно отметить, что терапия варфарином в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II была

достаточно адекватной, поскольку значения МНО находились в границах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, что, по мнению исследователей, является вполне приемлемым показателем, характеризует качество достигнутой антикоагуляции как хорошее и соответствует результатам других исследований [17].

Первым из новых пероральных антикоагулянтов, изученных у больных ВТЭО, был прямой ингибитор тромбина ксимелагатран. Ранее выполненные исследования продемонстрировали эффективность ксимелагатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭО, сопоставимую с таковой варфарина, при оди-

наковой частоте больших кровотечений [18]. Однако при длительном применении ксимелатран оказался гепатотоксичным и по этой причине был запрещен к использованию и снят с производства [19]. Дабигатран, так же как и ксимелатран, является прямым ингибитором тромбина, однако он не обнаружил признаков гепатотоксичности при длительной терапии не только в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II, но и в некоторых других [9–10, 20]. Диспепсические расстройства, которые наблюдали у ряда пациентов в группе дабигатрана, были единственными побочными эффектами, которые встречались чаще, чем в группе варфарина. Механизм возникновения диспепсических расстройств у пациентов, получающих дабигатран, в настоящее время не известен, однако ряд экспертов полагает, что причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в гранулах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

К настоящему времени для лечения острого эпизода ВТЭО изучены возможности еще трех пероральных антикоагулянтов — ривароксабана в исследованиях EINSTEIN-DVT [21] и EINSTEIN-PE [22], апиксабана — в AMPLIFY [23] и эдоксабана — в Nokusai-VTE [24]. Во всех работах новые антикоагулянты сравнивали с варфарином. Как и в исследованиях с дабигатраном, эдоксабан также назначали после короткого курса парентеральных антикоагулянтов. В отличие от этого ривароксабан и апиксабан использовали в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов), но в более высоких дозах в дебюте лечения. Так, ривароксабан назначали по 15 мг 2 раза в день в первые 3 недели лечения, далее по 20 мг 1 раз в день; апиксабан — по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день. Все 4 новых пероральных антикоагулянта оказались не хуже варфарина в отношении вторичной

профилактики ВТЭО и продемонстрировали примерно одинаковую эффективность.

В исследованиях RE-COVER, RE-COVER II и Nokusai-VTE было выявлено значительное сокращение риска комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения (на 37, 38 и 19% соответственно), но не изолированно большого кровотечения. Значимое снижение риска большого кровотечения (на 51%) было отмечено на фоне терапии ривароксабаном у больных ТЭЛА в исследовании EINSTEIN-PE и риска большого (на 69%) и клинически значимого малого кровотечения (на 52%) при приеме апиксабана в AMPLIFY. Таким образом, все 4 антикоагулянта продемонстрировали приемлемую безопасность в отношении риска серьезных кровотечений.

Согласно рекомендациям [4–5], длительность приема антикоагулянтов после острого эпизода ВТЭО обычно составляет 3–6 мес. Целесообразность продления антикоагулянтной терапии сверх этого периода до сих пор не определена и является предметом дискуссий. Известно, что после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО остается довольно высоким в течение многих лет [25–26]. Этот риск особенно высок среди больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО [26], частота рецидивов ВТЭО у которых достигает 20% в течение 2 лет после прекращения терапии варфарином [27–29]. Безусловно, продление лечения антикоагулянтами снижает риск рецидива ВТЭО, но ассоциируется с увеличением риска кровотечения, а также требует регулярного лабораторного контроля над терапией. Поэтому считается, что прием антикоагулянтов может быть продолжен в том случае, если ожидаемая польза от продления терапии преобладает над потенциальным риском кровотечения.

С целью изучения возможностей использования дабигатрана для продленной терапии ВТЭО были организованы 2 рандомизирован-

ных двойных слепых исследования — RE-MEDY (исследование с активным контролем, в котором дабигатран сравнили с варфарином) и RE-SONATE (плацебо-контролируемое исследование, в котором дабигатран сравнили с плацебо) [30].

В активно контролируемом исследовании RE-MEDY участвовали 265 медицинских центров из 33 стран, в плацебо-контролируемом RE-SONATE — 147 центров из 21 страны. В оба исследования включали пациентов старше 18 лет с объективно подтвержденным симптомным эпизодом проксимального ТГВ и/или ТЭЛА. Основное различие между выборками пациентов заключалось в том, что участники активно контролируемого исследования, по мнению проводивших отбор исследователей, имели более высокий риск рецидива ВТЭО. Продолжительность предшествующего лечения эпизода ВТЭО составила 3—12 месяцев в активно контролируемом исследовании и 6—18 месяцев в плацебо-контролируемом.

При включении в оба исследования предшествующую антикоагулянтную терапию прекращали, прием препарата исследования начинали при показателях МНО 2,3 или ниже. У пациентов, ранее участвовавших в RE-COVER и RE-COVER II, использовали специальные коагулометры с закодированными таким способом значениями МНО, чтобы ни пациенты, ни врачи не знали о предыдущем лечении.

В активно контролируемое исследование RE-MEDY пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для терапии дабигатраном (150 мг 2 раза в день) или варфарином в индивидуально подобранных дозах (целевые значения МНО 2,0—3,0). В течение 72 ч после рандомизации всем пациентам выполнили двустороннюю компрессионную ультрасонографию нижних конечностей.

В плацебо-контролируемое исследование RE-SONATE больных рандомизировали также в

соотношении 1:1 для получения дабигатрана (150 мг 2 раза в день) или плацебо. Лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции в этом исследовании не было.

Исходы лечения оценивали через 15 и 30 дней после рандомизации, затем ежемесячно вплоть до 180-го дня. После этого в активно контролируемом исследовании пациентов оценивали каждые 90 дней до окончания срока лечения; МНО контролировали не реже 1 раза в 4 недели. В обоих исследованиях был предусмотрен дополнительный визит спустя 30 дней после окончания приема препарата исследования.

Первоначально в активно контролируемом исследовании была запланирована 18-месячная антикоагулянтная терапия. Но в связи с тем, что реальная частота неблагоприятных событий оказалась ниже прогнозируемой, дизайн исследования вскоре был модифицирован в сторону увеличения количества пациентов и продления запланированного периода лечения с 6 до 36 месяцев. Спустя 6 месяцев после рандомизации первого пациента протокол плацебо-контролируемого исследования также был скорректирован, продолжительность периода наблюдения после завершения приема дабигатрана/плацебо была увеличена до 12 месяцев для оценки долгосрочного риска рецидива ВТЭО.

В обоих исследованиях первичной конечной точкой эффективности были симптомные или объективно подтвержденные рецидивы ВТЭО или связанная с ВТЭО смертность (или необъяснимая смерть в плацебо-контролируемом исследовании). Первичная конечная точка безопасности включала большое и клинически значимое малое кровотечение.

В период с июля 2006 г. по июль 2010 г. в активно контролируемое исследование рандомизировали 2 866 больных, а с ноября 2007 г. по сентябрь 2010 г. 1 353 пациента были рандомизированы в плацебо-контролируемое ис-

следование. Основные характеристики и клинические особенности участников обоих испытаний представлены в *таблице 4*.

В активно контролируемом исследовании RE-MEDY у получавших варфарин значения МНО находились в границах терапевтического диапазона (2,0—3,0) 65,3% времени. Показатели МНО не достигали целевых значений 17,3% времени и превышали их 12,2% времени. Прием исследуемого препарата был прекращен преждевременно у 276 пациентов (19,3%) в группе дабигатрана и у 281 (19,7%) — в группе варфарина. В плацебо-контролируемом исследовании прием исследуемого препарата был прекращен преждевременно у 71 больного (10,4%) в группе дабигатрана и у 99 (15,0%) — в группе плацебо.

В активно контролируемом исследовании первичные конечные точки зарегистрировали у 26 пациентов (1,8%) в группе дабигатрана и у 18 больных (1,3%) в группе варфарина (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78—2,64; $p = 0,01$ для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина).

Большие кровотечения возникли у 13 пациентов (0,9%) в группе дабигатрана и у 25 больных (1,8%) в группе варфарина (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27—1,02; $p = 0,06$). Большое или клинически значимое малое кровотечение произошло у 80 пациентов (5,6%) в группе дабигатрана и у 145 больных (10,2%) в группе варфарина (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41—0,71; $p < 0,001$).

Частота ОКС оказалась 0,9% в группе дабигатрана и 0,2% — в группе варфарина ($p = 0,02$). В группе дабигатрана у 10 пациентов развился инфаркт миокарда, у 3 — нестабильная стенокардия. В группе варфарина у 1 больного возник инфаркт миокарда, у 2 — нестабильная стенокардия. В каждой группе у одного пациента ОКС развился в течение 3 дней после завершения антикоагулянтной терапии.

В плацебо-контролируемом исследовании RE-SONATE первичные конечные точки зафик-

сировали у 3 пациентов (0,4%) в группе дабигатрана и у 37 (5,6%) — в группе плацебо (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02—0,25; $p < 0,001$). У одного пациента в каждой группе возник ОКС.

У двух пациентов из группы дабигатрана возникли большие кровотечения; оба эпизода представлены желудочно-кишечным кровотечением, потребовавшим переливания как минимум двух единиц крови, но без снижения содержания гемоглобина на 20 г/л или более. Большое или клинически значимое малое кровотечение случилось у 36 пациентов (5,3%) в группе дабигатрана и у 12 (1,8%) — в группе плацебо (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52—5,60; $p = 0,001$). Ректальные кровотечения возникли у 19 больных (2,8%) в группе дабигатрана и у 5 (0,8%) — в группе плацебо, тогда как частота кровотечений других локализаций была практически одинаковой в обеих группах.

Итак, возможности использования дабигатрана для продленного лечения ВТЭО оценили в двух рандомизированных клинических исследованиях — RE-MEDY и RE-SONATE. В активно контролируемом исследовании RE-MEDY эффективность дабигатрана в отношении вторичной профилактики ВТЭО была не ниже, чем у варфарина, при этом терапия дабигатраном оказалась более безопасной и ассоциировалась с уменьшением риска комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения на 46% и любого кровотечения на 29%. Также выявлена тенденция к снижению риска большого кровотечения на фоне приема дабигатрана. В плацебо-контролируемом исследовании RE-SONATE терапия дабигатраном значительно (на 92%) снижала риск рецидива ВТЭО по сравнению с плацебо, но была сопряжена с почти 3-кратным увеличением риска большого или клинически значимого малого кровотечения.

Возможности других пероральных антикоагулянтов для продленного лечения ВТЭО были

ТАБЛИЦА 4. Основные характеристики пациентов в исследованиях RE-MEDY и RE-SONATE

Характеристики	Активный контроль (RE-MEDY)		Плацебо-контроль (RE-SONATE)	
	Дабигатран n = 1430	Варфарин n = 1426	Дабигатран n = 681	Плацебо n = 662
Возраст, годы (M ± SD)	55,4 ± 15,0	53,9 ± 15,3	56,1 ± 15,5	55,5 ± 15,1
Женский пол, n (%)	559 (39,1%)	555 (38,9%)	300 (44,1%)	298 (45,0%)
Этническая принадлежность, n (%):				
Европеоиды	29 (2,0%)	28 (2,0%)	9 (1,3%)	14 (2,1%)
Негроиды	113 (7,9%)	114 (8,0%)	58 (8,5%)	60 (9,1%)
Монголоиды	0		4 (0,6%)	3 (0,5%)
Американские индейцы				
Масса тела, кг (M ± SD)	86,1 ± 19,3	86,0 ± 18,9	83,7 ± 18,0	84,0 ± 18,6
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	104,2 ± 38,6	106,6 ± 37,9	99,6 ± 35,8	101,2 ± 37,1
Диагноз, n (%):				
Изолированный ТГВ	938 (65,6%)	922 (64,7%)	431 (63,3%)	441 (66,6%)
Изолированная ТЭЛА	324 (22,7%)	335 (23,5%)	183 (26,9%)	178 (26,9%)
ТГВ + ТЭЛА	167 (11,7%)	168 (11,8%)	47 (6,9%)	35 (5,3%)
Диагноз ВТЭО не подтвердился	1 (0,1%)	1 (0,1%)	20 (2,9%)	8 (1,2%)
Известная тромбофилия, n (%)	262 (18,3%)	263 (18,4%)	87 (12,8%)	68 (10,3%)
Сахарный диабет, n (%)	150 (10,5%)	108 (7,6%)	57 (8,4%)	50 (7,6%)
Длительность антикоагулянтной терапии до рандомизации, дни (M ± SD)	198 ± 157	200 ± 117	293 ± 107	299 ± 110
Участники RE-COVER, n (%):				
Группа дабигатрана	236 (16,5%)	254 (17,8%)	7 (1,0%)	8 (1,2%)
Группа варфарина	283 (19,8%)	243 (17,0%)	8 (1,2%)	4 (0,6%)
Участники RE-COVER II, n (%)	70 (4,9%)	55 (3,9%)	–	–

ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболии.

оценены в исследованиях EINSTEIN-EXT [21] и AMPLIFY-EXT [31]. В EINSTEIN-EXT терапию ривароксабаном (20 мг 1 раз в день в течение 6 или 12 месяцев) сравнили с плацебо, а в AMPLIFY-EXT сравнили два режима дозирования аликсабана (5 мг или 2,5 мг 2 раза в день в течение 12 месяцев) между собой и с плацебо. И ривароксабан, и обе дозы аликсабана (2,5 мг и 5 мг) продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении вторичной профилактики ВТЭО, не уступающую таковой дабигатрана, и снижали риск рецидивирующих и фатальных эпизодов ВТЭО на 82, 81 и 80% со-

ответственно. Тем не менее на фоне приема дабигатрана в RE-SONATE снижение риска рецидива ВТЭО было максимальным среди изученных антикоагулянтов и составило 92%.

До сих пор в исследованиях, посвященных продленному лечению ВТЭО, новые антикоагулянты сравнивали только с плацебо, но не с варфарином, поэтому на сегодняшний день RE-MEDY — это первое и пока единственное исследование, в котором новый пероральный антикоагулянт сравнили с варфарином. При этом дабигатран не уступал варфарину по эффективности, но превосходил его по безопас-

ности. Терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска большого или клинически значимого малого кровотечения на 46%.

Таким образом, в рассмотренных нами исследованиях убедительно доказаны эффективность и безопасность дабигатрана как для лечения острого эпизода ВТЭО, так и для продолженной (долгосрочной) терапии ВТЭО. Дабигатран является разумной альтернативой и варфарину, и новым пероральным антикоагулянтам. Не уступая варфарину по эффективно-

сти в отношении предупреждения рецидивирующих и фатальных эпизодов ВТЭО, дабигатран существенно превосходит его по безопасности. Кроме того, назначение в фиксированных дозах и отсутствие необходимости контролировать МНО или другие коагулологические показатели упрощают рутинное использование препарата и способствуют повышению приверженности лечению со стороны пациентов.



ИСТОЧНИКИ

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost*, 2000. 83: 657–660.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*, 2006. 21: 722–727.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*, 2011. 86: 217–220.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141 (Suppl): e419S–e494S.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология*, 2010. 4 (1): 4–37.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133 (Suppl): 160S–198S.
- Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*, 2008. 28: 1354–1373.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2007. 5: 2178–2185.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007. 370: 949–956.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1139–1151.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009. 361: 2342–2352.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2005. 3: 692–694.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014. 129: 764–772.
- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*, 2010. 64: 956–967.
- Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2009. 86: 139–146.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost*, 2008. 6: 1647–1654.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and

- warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*, 2005. 293: 681–689.
19. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med*, 2003. 349: 1713–1721.
 20. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*, 2007. 100: 1419–1426.
 21. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 363: 2499–2510.
 22. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1287–1297.
 23. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 799–808.
 24. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 1406–1415.
 25. Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med*, 1999. 340: 955–956.
 26. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 1996. 125: 1–7.
 27. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2001. 345: 165–169.
 28. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 2003. 139: 19–25.
 29. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999. 340: 901–907.
 30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trails Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 709–718.
 31. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 699–708.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ: ВОЗМОЖНОСТИ АПИКСАБАНА

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н.

ведущий научный сотрудник ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

В обзоре рассматриваются клинические исследования, определившие роль аписабана в раннем лечении и длительной вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоза легочных артерий. Охарактеризован контингент больных, у которых, исходя из накопленных на сегодняшний день клинических данных, оправданно применение аписабана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий, пероральные антикоагулянты, аписабан

Патогенетическое лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) основано на использовании антикоагулянтов [1]. При этом необходимо быстро создать и затем долго поддерживать достаточную степень антикоагуляции. Стандартный подход предусматривает первоначальное парентеральное введение антикоагулянта, на фоне которого начинают подбирать дозу одного из антагонистов витамина К, и через некоторое время переходят на монотерапию антагонистом витамина К. С появлением более удобных для практического применения новых пероральных антикоагулянтов (которые в настоящее время чаще называют пероральными антикоагулянтами прямого действия или пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К) возможности длительного лечения ТГВ/ТЭЛА существенно расширились. Кроме того, поскольку максимальный

эффект пероральных антикоагулянтов прямого действия отмечается примерно через 2 ч после приема первой дозы, стало реальным начинать лечение ТГВ/ТЭЛА с таблетированных лекарственных форм, отказавшись от первоначального парентерального введения антикоагулянтов.

Длительность применения антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА зависит от риска рецидива заболевания с одной стороны и вероятности спровоцировать серьезное кровотечение с неблагоприятными клиническими последствиями с другой. Так, известно, что опасность рецидива наиболее высока в первые 3 мес. после острого эпизода [2, 3]. Соответственно, все больные с ТГВ/ТЭЛА должны пройти как минимум 3-месячный курс лечения антикоагулянтами [1]. В последующем риск рецидива наиболее высок при повторных венозных тромбозах и легочных артериальных эмболиях, и в этих случаях речь идет о неопределенно долгом (фактически пожиз-

ненном) применении антикоагулянтов. У больных с впервые возникшими ТГВ/ТЭЛА риск рецидива зависит от локализации поражения венозного русла и наличия обстоятельств, способствующих возникновению тромбозов. Так, при наличии обратимого фактора риска, действие которого прекратилось, опасность рецидива после окончания 3-месячного лечения антикоагулянтами сравнительно невелика. Наиболее прогностически неблагоприятен первый неспровоцированный эпизод проксимального ТГВ и/или ТЭЛА, когда вероятность рецидива сохраняется повышенной неопределенно долгое время [4, 5]. Доказано, что такие больные получают пользу от многолетнего использования пероральных антикоагулянтов, а прекращение лечения сопряжено с возобновлением рецидивирования заболевания [6, 7]. При этом в настоящее время нет возможности с уверенностью утверждать, что у того или иного больного вероятность рецидива уже достаточно мала и применение антикоагулянтов может быть безопасно прекращено. Очевидно, что при столь длительной вторичной профилактике важнейшую роль играет безопасность применения пероральных антикоагулянтов.

В данном сообщении будут рассмотрены факты, определившие место одного из пероральных антикоагулянтов прямого действия — аписабана — в раннем и длительном лечении больных с ТГВ/ТЭЛА.

ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА В РАННЕМ ЛЕЧЕНИИ ТГВ И/ИЛИ ТЭЛА

Эффективность и безопасность аписабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (5 395 больных) международном (28 стран) многоцентровом (358 лечебных

учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [8]. В РФ было включено 352 больных. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет, а также наличие симптомов объективно подтвержденного проксимального ТГВ или ТЭЛА (как с наличием ТГВ, так и без него).

К критериям невключения помимо стандартных признаков высокого риска кровотечений на фоне антикоагулянтов относили планируемое выполнение тромбэктомии, тромболитической терапии, имплантацию кава-фильтра, клиренс креатинина ниже 25 мл/мин.

Аписабан применяли в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 сут., затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения подкожно вводился эноксапарин как минимум 5 сут. с переходом на пероральный прием варфарина с целевым МНО 2–3. За 6 мес. оценивали сумарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от венозных тромбозов, а также частоту крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Крупными считали явные кровотечения, со снижением уровня гемоглобина в крови на 2 г/дл и более, требующие переливания как минимум 2 единиц эритроцитарной массы, кровотечения в критический орган (внутричерепные, внутриспинальные, внутриглазные, перикардальные, в суставы, внутримышечные с симптомами сдавления, ретроперитонеальные), а также приведшие к смерти. К клинически значимым некрупным относили кровотечения с нарушением гемодинамики, приводящие к госпитализации, крупные подкожные гематомы, внутримышечные гематомы, длительные или повторные или требующие врачебного вмешательства носовые кровотечения, спонтанные или продолжи-

тельные кровотечения из десен, спонтанную или длительную макроскопическую гематурию, макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное с более чем несколькими пятнами крови на туалетной бумаге), кровохарканье вне связи с ТЭЛА, а также любое другое кровотечение, ставшее причиной незапланированного обращения за медицинской помощью, временного прекращения приема антикоагулянта, связанное с болью или нарушением повседневной активности больного.

Изученная популяция больных включала 65,5% лиц с изолированным проксимальным ТГВ, 25,2% больных с ТЭЛА (в 9,3 в сочетании с ТГВ). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения у большинства (89,8%) больных. Только 143 (2,6%) изученных больных имели активное злокачественное новообразование, 133 (2,5%) — известную тромбофилию, 872 (16,2%) — венозные тромбоемболические осложнения в анамнезе. Иначе говоря, речь идет в основном о больных с неспровоцированным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА без злокачественных новообразований и диагностированной тромбофилии. Кроме того, в 86,1% случаев до включения в исследование некоторое время уже вводился какой-либо из парентеральных антикоагулянтов (больные могли получить не более 2 подкожных инъекций фондапаринукса или низкомолекулярного гепарина с кратностью введения 1 раз в сутки или не более 3 подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина с кратностью введения 1 раз в сутки, или им не более 36 ч могла проводиться внутривенная инфузия нефракционированного гепарина).

В итоге в группе апиксабана сумарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от венозных тромбоемболических осложнений оказалась не-

много ниже, чем в группе стандартного лечения (2,3 против 2,7% соответственно), что соответствовало относительному риску 0,84 при 95% границах доверительного интервала 0,60—1,18. Был достигнут критерий эквивалентности сопоставлявшихся подходов к раннему лечению проксимального ТГВ и/или ТЭЛА (p для эквивалентности $< 0,001$). При анализе подгрупп результат сопоставления апиксабана со стандартным подходом к применению антикоагулянтов не зависел от пола и оказался аналогичным у больных с изолированным проксимальным ТГВ, с наличием ТЭЛА, в возрасте моложе 65 и старше 75 лет, при любой функции почек, у больных с массой тела ниже 60 и выше 100 кг; с любым индексом массы тела, при любой распространенности ТЭЛА и ТГВ, а также в случаях, когда до начала применения апиксабана парентеральные антикоагулянты не вводились, применялись не более или более 12 ч.

Частота крупных кровотечений в группе апиксабана и сравнения составляла 0,8 и 1,6%, что соответствует относительному риску 0,31. Это различие достигало статистической значимости (95% границы доверительного интервала 0,17—0,55; p для преимущества $< 0,001$), и в целом для предотвращения одного крупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан у 83 больных. Данное преимущество распространялось на все указанные выше подгруппы больных. При этом важно, что 6-месячное применение апиксабана у больных в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела не сказалось на его преимуществе перед варфарином по влиянию на частоту крупных кровотечений.

Помимо влияния на частоту крупных кровотечений, преимущество апиксабана отмечено при учете опасных для жизни кровоте-

чений (относительный риск 0,31 при 95% ДИ 0,17–0,55) и клинически значимых некрупных кровотечений (относительный риск 0,56 при 95% ДИ 0,36–0,55). Для предотвращения одного клинически значимого некрупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан всего у 19 больных. Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность всех типов кровотечений, имеющих клиническое значение.

Апиксабан не уступал стандартному подходу по эффективности и сохранял преимущество по частоте крупных кровотечений вне зависимости от среднего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона на фоне приема антагонистов витамина К (ниже 51,5%, 51,9–59,0, 59,1–68,0, выше 68,0). Последнее указывает на преимущество апиксабана, — в т. ч. у больных с хорошо подобранной дозой антагониста витамина К.

По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, смерти от венозных тромбоемболических осложнений или крупных кровотечений) апиксабан превосходил начало лечения с парентерального введения антикоагулянтов с переходом на варфарин (2,8 против 4,6%, что соответствует снижению риска на 38%; $p = 0,001$). В целом для предотвращения одного неблагоприятного исхода требовалось заменить стандартный подход к применению антикоагулянтов на апиксабан у 55 больных.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что применение апиксабана позволяет упростить лечение за счет использования перорального препарата без предварительного парентерального введения антикоагулянтов. При этом в случаях, когда парентеральное введение антикоагулянта все-таки было начато (догоспитально, на раннем этапе ле-

чения в стационаре), в первые 24–48 ч можно перейти на апиксабан. В целом при сопоставимой эффективности апиксабан обеспечивает большую безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА, и это справедливо как для больных с изолированным проксимальным ТГВ любой распространенности, ТЭЛА любой распространенности, для наиболее уязвимых категорий больных (в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела), так и для случаев достаточно успешного поддержания МНО в границах целевого диапазона на фоне использования антагониста витамина К. Кроме того, использование апиксабана позволяет существенно упростить лечение, поскольку в отличие от антагонистов витамина К он принимается в фиксированной дозе без специального коагулологического контроля. Вместе с тем следует учитывать, что клинические эффекты апиксабана не изучены у больных с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин, при имплантации вава-фильтра и ином инвазивном лечении ТГВ/ТЭЛА, и практически не изучены у больных со злокачественными новообразованиями и серьезными тромбофилиями.

ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТГВ И/ИЛИ ТЭЛА

Эффективность и безопасность апиксабана при длительной вторичной профилактике ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (2 482 больных) международном (28 стран) многоцентровом (328 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT [9]. В РФ было включено 133 больных. К критериям включения относили лиц не моложе 18 лет, наличие симптомов объективно подтвержденного проксимального ТГВ и/или

ТЭЛА с лечением данного эпизода антикоагулянтами в последующие 6–12 мес. (включая участие в исследовании AMPLIFY) при отсутствии рецидивов ТГВ/ТЭЛА за этот срок, а также равновероятное клиническое суждение о продолжении или прекращении использования антикоагулянтов. Последнее позволило организовать плацебо-контролируемое исследование.

Критерии невключения помимо стандартных критериев высокого риска кровотечений включали клинические ситуации, когда, с одной стороны, необходимо длительное использование антикоагулянтов, а с другой — когда их применение через 6–12 месяцев считается неоправданным (например, многочисленные неспровоцированные эпизоды ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, злокачественное новообразование с намерением продолжить применение антикоагулянтов, спровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА без сохраняющихся факторов риска рецидива). Не должны были включаться также больные с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин.

Апиксабан применяли в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки; группа сравнения получала плацебо. За 12 мес. оценивали сумарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от венозных тромбоэмболических осложнений, а также частоту крупных кровотечений. Рандомизация осуществлялась в пределах недели после приема последней дозы ранее использовавшегося антикоагулянта, при этом в случае применения антагониста витамина К МНО до рандомизации не должно было быть выше 2.

Исученная популяция больных включала 64,8% лиц с изолированным проксимальным ТГВ и 35,2% больных с ТЭЛА (с наличием ТГВ или без него). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения

практически у всех (91,6%) больных, поскольку продление применения антикоагулянтов у больных со спровоцированным эпизодом дольше 3–6 мес. считается нецелесообразным. Только 42 (1,7%) изученных больных имели активное злокачественное новообразование, 94 (3,9%) — известную тромбофилию, 316 (12,7%) — венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе.

В итоге в группах апиксабана сумарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерти от венозных тромбоэмболических осложнений оказалась намного ниже, чем у получавших плацебо (по 1,7% на каждой из доз апиксабана против 8,8% в группе плацебо; относительный риск 0,20 при 95% ДИ 0,11–0,34; $p < 0,001$). Для предотвращения одного рецидива необходимо было использовать апиксабан всего у 14 больных. Положительный эффект в равной степени достигался на апиксабана в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки и, согласно анализу подгрупп, распространялся на больных обоего пола, как с исходным проксимальным ТГВ, так и с ТЭЛА, в возрасте моложе и старше 75 лет, с различной исходной функцией почек, массой тела ниже и выше 60 кг. Таким образом, очевидно, что после первоначального 6-месячного применения апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки у больных с неосложненным течением заболевания доза для дальнейшей вторичной профилактики может быть без потери эффективности уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Частота крупных кровотечений на плацебо составляла 0,5%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки 0,2%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки 0,1%. По сравнению с плацебо относительный риск крупного кровотечения для группы апиксабана 2,5 мг 2 раза составил 0,49 при 95% границах доверительного интервала 0,09–0,24;

аналогичные показатели для группы апиксабана 5 мг 2 раза составляли 0,25 при 95% ДИ 0,03—2,24. Иначе говоря, при использовании апиксабана существенных различий с плацебо по частоте крупных кровотечений не было.

Частота клинически значимых некрупных кровотечений в группе плацебо составляла 2,3%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки — 3,0%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки — 4,2%. По сравнению с плацебо относительный риск крупного кровотечения для группы апиксабана 2,5 мг 2 раза составил 1,29 при 95% ДИ 0,72—2,33; аналогичные показатели для группы апиксабана 5 мг 2 раза составляли 1,82 при 95% ДИ 1,05—3,18. Иначе говоря, при использовании апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки существенных различий с плацебо по частоте клинически значимых некрупных кровотечений не было, в то время как на дозе 5 мг 2 раза в сутки риск подобных кровотечений статистически значимо возростал. Очевидно, это указывает на предпочтительность более низкой дозы апиксабана с точки зрения безопасности.

Совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в группе плацебо составляла 2,7%, в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки — 3,2%, в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки — 4,3% и статистически значимые различия по этому показателю отсутствовали. При анализе указанных выше подгрупп, включая больных в возрасте 75 лет и старше, лиц с низкой массой тела, умеренным и тяжелым нарушением функции почек, отклонений от этой закономерности не отмечено.

По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями, смерти от венозных тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосуди-

стой смерти или крупных кровотечений) апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки превосходил плацебо (2,4 против 10,4%, что соответствует снижению риска на 77%; $p < 0,05$). При этом для предотвращения одного неблагоприятного исхода требовалось использовать апиксабан всего у 12 больных. Для дозы апиксабана 5 мг 2 раза в сутки результат был аналогичным — совокупная частота наиболее важных с клинической точки зрения неблагоприятных исходов составляла 2,5 против 10,4% на плацебо, что соответствует снижению риска на 76% ($p < 0,05$), и для предотвращения одного неблагоприятного исхода требовалось использовать апиксабан у 13 больных. В итоге очевидно, что польза от продленного использования апиксабана намного превосходит риск спровоцировать крупное кровотечение.

Таким образом, исследование AMPLIFY-EXT подтвердило, что прекращение использования антикоагулянта через 6—12 мес. после первого неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ и/или ТЭЛА неоправданно, поскольку приводит к возобновлению рецидивирования заболевания. Продление приема перорального антикоагулянта еще как минимум на 12 мес. приносит ощутимую дополнительную пользу и позволяет предотвратить венозные тромбоэмболические осложнения у значительной части больных. При этом применение невысокой дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) представляется предпочтительным из-за преимущества по безопасности, когда при соответствующем отборе больных (без явных факторов риска кровотечений, переживших без осложнений 6—12-месячное использование пероральных антикоагулянтов) частота как крупных, так и клинически значимых некрупных кровотечений существенно не отличается от плацебо. Все это позволяет рассматривать апиксабан в

качестве хорошего кандидата для длительного (неопределенно долгого) применения антикоагулянтов у больных, перенесших проксимальный ТГВ и/или ТЭЛА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение апиксабана позволяет намного упростить лечение проксимального ТГВ и/или ТЭЛА за счет возможности избежать парентерального введения антикоагулянтов и применения фиксированной дозы препарата без необходимости в коагулологическом контроле. При этом ожидается, что выигрыш в безопасности по сравнению с длительным применением антагонистов витамина К позволит использовать эффективное лечение антикоагулянтами у более широких контингентов больных с ТГВ и/или ТЭЛА как в ранние сроки заболевания, так и при дли-

тельной вторичной профилактике. Вместе с тем до получения новых фактов от использования апиксабана стоит воздержаться у больных с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин, при активном злокачественном новообразовании, тяжелой тромбофилии, а также при наличии других показаний к антикоагулянтам, когда возможность приема апиксабана в дозах, изученных при ТГВ/ТЭЛА, не оценивалась или не получила одобрения регулирующих инстанций (например при механических протезах клапанов сердца, сочетании фибрилляции предсердий с умеренным или тяжелым митральным стенозом, при использовании дозы 2,5 мг 2 раза в сутки у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, не имеющих специальных показаний для применения столь низкой дозировки).



ИСТОЧНИКИ

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014. 35: 3033–3069.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 1996. Jul 1. 125(1): 1–7.
3. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*, 1997. 82: 423–428.
4. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 2003. 362: 523–526.
5. Eichinger S, Weltermann A, Minar E et al. Symptomatic Pulmonary Embolism and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med*, 2004. 164: 92–96.
6. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al; for the PADIS-PE Investigators. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314: 31–40.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al, for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 799–808.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al, for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 699–708.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al; the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 709–718.

Оригинальное исследование

ВЛИЯНИЕ ПРОДЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ЭНОКСАПАРИНОМ НА РИСК РЕЦИДИВА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И РЕКАНАЛИЗАЦИЮ ТРОМБИРОВАННЫХ ВЕН

Н.М. ВОРОБЬЕВА¹, О.В. ЕРМОЛИНА¹, Т.В. БАЛАХОНОВА¹, А.И. КИРИЕНКО², Е.П. ПАНЧЕНКО¹

В статье представлены результаты собственного исследования, посвященного изучению влияния продленной (не менее 30 дней) терапии эноксапарином (1 мг/кг подкожно каждые 12 часов) на риск рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и реканализацию тромбированных глубоких вен. Для этого терапию эноксапарином сравнили со стандартным подходом к лечению (нефракционированный гепарин не менее 5 дней с переходом на прием варфарина). Продленная терапия эноксапарином оказалась значительно эффективнее стандартного лечения по влиянию на риск рецидива тромбоза глубоких вен (ТГВ) и реканализацию тромбированных глубоких вен. При этом эффект от применения эноксапарина в первый месяц лечения эпизода ВТЭО сохранялся на протяжении последующих 11 месяцев. Так, продление терапии эноксапарином ассоциировалось со снижением риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии на 88% и с увеличением вероятности реканализации венозных окклюзий к концу первого года лечения в 2,5 раза по сравнению со стандартной терапией нефракционированным гепарином и варфарином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, эноксапарин, нефракционированный гепарин, варфарин, реканализация

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются достаточно распространенными заболеваниями и возникают в общей популяции с частотой 1–2 случая на 1 тыс. человек в год [1]. Смертность от ТЭЛА также высока и занимает третье место

после инфаркта миокарда и инсульта в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии [2]. Помимо высокой заболеваемости и смертности венозные тромбозы склонны рецидивировать.

Накопительная частота рецидивов ВТЭО составляет приблизительно 25% в течение 5 лет и 30% — 10 лет [3]. Рецидивы заболевания, безусловно, ухудшают и прогноз, и качество жизни пациентов, перенесших ВТЭО. Так, рецидивирующий ТГВ ассоциируется с существенно более высокой вероятностью возникновения посттромбофлебической болезни [4]. Реци-

¹ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 2ГБОУ ВПО.

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва.

дивергентная ТЭЛА является фатальной приблизительно в 4–9% случаев [5], а также располагает больных к развитию хронической постэмболической легочной гипертензии [6].

Для лечения эпизода ВТЭО применяют парентеральные (обычно нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный (НМГ) гепарин, реже фондапаринукс) и пероральные антикоагулянты (чаще всего варфарин — представитель антагонистов витамина К). Согласно текущим рекомендациям [7–9], стандартный подход к терапии ВТЭО включает короткий курс (не менее 5 дней) НФГ с последующим переходом на пероральный прием варфарина. Несмотря на признанную эффективность, данному способу лечения присущи некоторые недостатки, связанные с использованием как НФГ, так и варфарина.

Основными проблемами при назначении НФГ являются низкая биодоступность (около 30% после подкожной инъекции) и связанный с ней плохо предсказуемый антикоагулянтный эффект, необходимость лабораторного контроля над терапией, нередкое развитие тромбоцитопении и геморрагические осложнения. Определенные трудности при использовании НФГ связаны с обеспечением адекватной антикоагуляции в начале лечения.

Дальнейшая терапия варфарином также имеет ряд особенностей, ограничивающих его применение. Таковыми считаются «узкое» терапевтическое окно, необходимость подбора индивидуальной дозы, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия варфарина, потребность в регулярном лабораторном контроле, генетически обусловленная индивидуальная чувствительность к варфарину, а также серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет около 1,5% в год. Кроме того, начало действия варфарина наступает не сразу (через 12–72 часов), а насыщение препаратом заканчивается в среднем

к 8–10 дню, поэтому подбор индивидуальной дозы препарата требует времени и нередко длится 2–3 недели.

Между тем для эффективной профилактики рецидивов и улучшения отдаленных исходов ВТЭО необходимо максимально рано и быстро обеспечить адекватный (терапевтический) уровень антикоагуляции, что при стандартной терапии НФГ и варфарином не всегда возможно. Поэтому для скорейшего создания адекватной антикоагуляции предпочтительнее использовать препараты с быстрым началом действия и высокой биодоступностью, например НМГ. Однако недостаточно правильно выбрать антикоагулянт, важно также определить оптимальную продолжительность лечения. Одним из способов повышения эффективности антикоагулянтной терапии может быть продление курса лечения парентеральными антикоагулянтами (в частности, НМГ) свыше рекомендованных 5 дней.

Для оценки целесообразности продления терапии НМГ у больных ВТЭО мы провели собственное исследование, в котором сравнили эффективность и безопасность продления до одного месяца терапии лечебными дозами эноксапарина и стандартного подхода (короткий курс НФГ с переходом на прием варфарина). Результаты данного исследования были неоднократно представлены и обсуждены в наших предыдущих статьях [10–16]. В настоящей работе мы рассмотрим влияние продленной терапии эноксапарином на риск рецидива ВТЭО и реканализацию тромбированных глубоких вен.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 64 пациента (38 мужчин, 26 женщин) в возрасте 18–76 лет с первым или повторным эпизодом ТТВ/ТЭЛА, не имевшие противопоказаний для

антикоагулянтной терапии. Больных с известной непереносимостью или аллергическими реакциями на антикоагулянты, с геморрагическими осложнениями в анамнезе, наличием заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений, а также при невозможности адекватного контроля над терапией в исследование не включали.

Отбор пациентов для включения в исследование проводили в кардиологическом центре им. А.Л. Мясникова (ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ) и городской клинической больнице №1 им. Н.И. Пирогова. Проспективное наблюдение за больными осуществляли на базе кардиологического центра.

Для подтверждения диагноза ТГВ всем больным было выполнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) нижних или верхних конечностей. При подозрении на ТЭЛА с целью верификации диагноза проводили перфузионную сцинтиграфию легких, ангиопульмонографию или мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной полости с контрастированием легочных артерий.

В зависимости от характера проводимой антикоагулянтной терапии больных распределили на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 32$) получили стандартную терапию, включавшую короткий (не менее 5 дней) курс НФГ с последующим переходом на прием индивидуально подобранных доз варфарина под контролем международного нормализованного отношения (МНО) с целевыми значениями 2,0–3,0. У больных 2-й группы ($n = 32$) вместо НФГ использовали лечебные (1 мг/кг подкожно каждые 12 часов) дозы эноксапарина (Клексан, Sanofi-Aventis) с продлением терапии до одного месяца, после чего их также переводили на прием варфарина. Выбор антикоагулянта для начального лечения был на усмотрение лечащего врача. Большинство пациентов начинали терапию эноксапарином в стационаре и про-

должали в амбулаторных условиях. Длительность лечения эноксапарином у всех больных составляла не менее 30 дней. Перевод больных с эноксапарина на варфарин также осуществляли амбулаторно.

Нагрузочную дозу варфарина 5,0–7,5 мг назначали на 28–31-й день терапии эноксапарином. Международное нормализованное отношение определяли на 3-й день приема варфарина. Далее дозу варфарина подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2–3 дня) до достижения целевых показателей (2,0–3,0). Дозу эноксапарина уменьшали вдвое при достижении уровня МНО 1,8–2,0. Препарат отменяли при значениях МНО $\geq 2,0$. После получения последовательно двух близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) дозу варфарина считали подобранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 месяц. Всем пациентам впоследствии было выполнено фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, контролирующих индивидуальную чувствительность к варфарину, однако подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем. Таким образом, начиная со второго месяца лечения пациенты обеих групп принимали варфарин. Длительность приема варфарина составила 12 месяцев.

Исходно и через 1, 3, 6 и 12 месяцев всем больным выполнили УЗДАС нижних или верхних конечностей на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США) методом компрессионной ультрасонографии. При этом определяли наличие или отсутствие тромбов в глубоких венах, характер тромбов (окклюзивный, окклюзивный с начальной реканализацией, реканализованный, флотирующий), количество тромбированных вен, а также вычисляли «размер» тромбов, выраженный в баллах. В связи с отсутствием общепринятых количественных критериев определения «размера» тромбов для его оценки мы исполь-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика больных ВТЭО (n = 64)

Показатель	НФГ + варфарин (n = 32)	Эноксапарин (n = 32)
Мужской пол, n (%)	22 (69%)	16 (50%)
Возраст, годы [Ме (25%; 75%)]	55 (46; 62)	54 (42; 65)
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (25%; 75%)]	29,2 (26,2; 31,9)	27,6 (25,0; 33,6)
Ожирение, n (%)	13 (41%)	14 (44%)
Курение на момент включения в исследование, n (%)	12 (38%)	5 (16%)
Изолированный ТГВ, n (%)	23 (72%)	24 (75%)
Изолированная ТЭЛА, n (%)	0	2 (6%)
ТГВ + ТЭЛА, n (%)	9 (28%)	6 (19%)
ТГВ нижних конечностей, n (%)	29 (91%)	26 (81%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	3 (9%)	4 (13%)
Нет признаков ТГВ, n (%)	0	2 (6%)
Изолированный ТГВ голени, n (%)	5 (16%)	6 (19%)
Двусторонний ТГВ, n (%)	5 (16%)	2 (6%)
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	13 (41%)	11 (34%)
Семейный анамнез ВТЭО, n (%)	5 (16%)	3 (9%)
Идиопатический (беспричинный) эпизод ВТЭО, n (%)	10 (31%)	12 (38%)
<i>Примечание: p > 0,05 во всех случаях</i>		

зовали собственную шкалу, которая учитывала характер и «объем» тромба, представленные в виде одного показателя. Для этого каждой вене присваивали определенное количество баллов в зависимости от характера тромба: 2 балла соответствовали окклюзивному тромбу; 1,5 балла — окклюзивному тромбу с начальной реканализацией; 1 балл — реканализованному или флотирующему; 0 баллов — отсутствию тромба. Количество баллов суммировали в соответствии с общим количеством тромбированных вен у конкретного пациента. При двусторонней локализации тромбов количество баллов подсчитывали отдельно для каждой конечности, полученные баллы суммировали.

Больных наблюдали в течение 12 месяцев. Конечными точками считали рецидивы ТГВ/ТЭЛА и смерть вследствие ТЭЛА. Диагнос-

тику рецидивов ТГВ/ТЭЛА проводили в соответствии с существующими рекомендациями [7–9].

Клиническая характеристика больных ВТЭО представлена в *таблице 1*. Пациенты обеих групп были сопоставимы по всем исследуемым параметрам.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 21.0 for Windows (США). Использовали методы непараметрической статистики. Количественные переменные представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна — Уитни для количественных переменных, двусторонний точный тест Фишера или χ^2 Пирсона — для качественных. Взаимосвязи между переменными анализировали, используя однофакторную модель пропорциональных рисков

Кокса с вычислением относительного риска (ОР) или относительной вероятности (ОВ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ выживаемости выполнен по методу Каплана — Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали лог-ранковый критерий Мантеля — Кокса. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проспективное 12-месячное наблюдение полностью завершили 52 (81%) человека. 3 пациента умерли; в том числе 2 — от онкологической патологии, 1 — от внутречерепного кровоизлияния. 9 человек отказались от участия в исследовании в первые полгода наблюдения. В этих случаях продолжительность наблюдения составила 1 месяц — у 4 человек, 2 месяца — у 2, 4 месяца — у 1, 6 месяцев — у 5 пациентов.

В течение 12 месяцев наблюдения у всех больных ВТЭО случилось 9 (14%) рецидивов ТГВ. Повторных эпизодов ТЭЛА не было. Частота рецидивов ТГВ оказалась существенно выше в группе стандартного лечения — 25% против 3,1% в группе эноксапарина ($p = 0,026$). При этом в первый месяц лечения частота рецидивов ТГВ была одинаковой в обеих группах и составила 3,1%.

В группе эноксапарина рецидив ТГВ случился у мужчины 33 лет, не сопровождался симптомами и был выявлен во время планового визита через 1 месяц лечения. Исходно у него имел место окклюзивный тромбоз глубоких вен голени, подколенной и бедренной вен справа, по поводу которого ему была выполнена перевязка бедренной вены. Данный пациент не отличался приверженностью лечению, без разрешения врача уехал на отдых за границу, самостоятельно прекратил инъекции эноксапарина на период поездки и не получал препарат в течение 1 недели. Через 1 месяц от

начала лечения был выявлен вновь образовавшийся флотирующий тромб в общей бедренной вене выше места перевязки бедренной вены. В связи с рецидивом ТГВ пациент был госпитализирован в хирургический стационар, где ему имплантировали кава-фильтр. Наиболее вероятно, что в данном случае рецидив ТГВ был обусловлен именно временным прекращением антикоагулянтной терапии.

У мужчины 53 лет из группы стандартной терапии с ТГВ левой нижней конечности возникновение рецидива ТГВ скорее всего спровоцировало длительное (более 1 часа) нахождение в ванне с горячей водой. В этом случае рецидив ТГВ был значительно тяжелее и проявился окклюзивным тромбозом кава-фильтра, нижней полой вены и глубоких вен правой нижней конечности на всем протяжении. Значение МНО в момент выявления рецидива соответствовало терапевтическому диапазону (2,0–3,0), т. е. повторный тромбоз развился на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

Несмотря на одинаковую частоту рецидивов ТГВ в обеих группах, обращает на себя внимание разный «объем» вновь образовавшегося тромбоза. У пациента из группы эноксапарина тромбоз возник в одной вене, из группы стандартной терапии — сразу в 10 венозных сегментах. У больного, получавшего эноксапарин, симптомов рецидива ТГВ не было. Во втором случае через сутки после принятия горячей ванны у больного появились выраженные отеки и гиперемия кожных покровов обеих нижних конечностей и передней брюшной стенки, а также расширение подкожных вен на бедрах и животе.

Начиная со второго месяца лечения, в группе стандартного лечения возникло еще 7 рецидивов ТГВ. Частота рецидивов ТГВ в течение 12 месяцев лечения в этой группе составила 25%. В последующие 11 месяцев лечения в группе

ТАБЛИЦА 2. Исходная характеристика тромботического поражения глубоких вен у больных ВТЭО по данным УЗДАС (n = 30)

Показатель	НФГ + варфарин (n = 15)	Эноксапарин (n = 15)	p
Общее количество тромбированных вен	73	62	0,367
Окклюзивные тромбы	45	40	0,683
Окклюзивные тромбы с начальной реканализацией	5	13	0,325
Реканализованные тромбы	21	8	0,016
Флотирующие тромбы	3	1	0,539
«Размер» тромба, баллы	120,5	108,5	0,512

Примечание: данные представлены в виде суммы абсолютных чисел

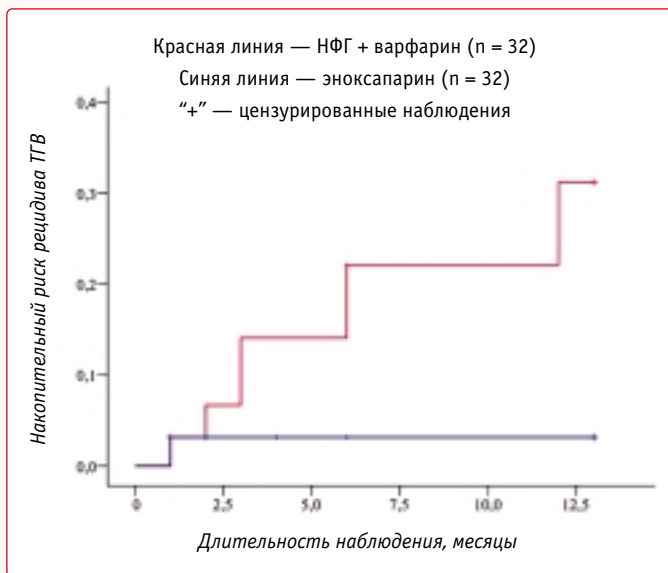
эноксапарина рецидивов ТГВ не было. Частота рецидивов ТГВ в течение года у этих больных составила 3,1%.

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст и пол) показал, что использование эноксапарина в первый месяц лечения эпизода ВТЭО ассоциируется со снижением риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев лечения антикоагулянтами на 88% (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,99; $p = 0,049$).

Сравнение кривых выживаемости Каплана — Мейера при помощи логранкового критерия Манта — Кокса также продемонстрировало значительные преимущества эноксапарина над стандартной терапией НФГ и варфарином в снижении накопительного риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии (хи-ква-

драт = 5,6; $p = 0,018$) (рис. 1). Для изучения влияния антикоагулянтной терапии на реканализацию окклюзивно тромбированных глубоких вен среди 64 больных ВТЭО были выбраны 30 человек (по 15 из каждой группы), соответствовавшие следующим критери-

РИСУНОК 1. Накопительный риск рецидива ТГВ в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО (n = 64)



ям: 1) исходное наличие окклюзивных тромбов по данным УЗДАС как минимум в одной глубокой вене; 2) отсутствие рецидивов ТГВ в течение 12 месяцев наблюдения. Больные обеих групп были сопоставимы по всем показателям, отражающим исходный «объем» и характер тромботического поражения глубоких вен, за исключением числа вен с реканализованными тромбами, количество которых было значимо больше в группе стандартной терапии (*табл. 2*).

Итак, исходно все пациенты имели окклюзивные тромбы по крайней мере в одной глубокой вене. Через 1, 3 и 6 месяцев от начала антикоагулянтной терапии количество больных с окклюзивными тромбами в группе эноксапарина было существенно меньше, чем в группе стандартного лечения ($p = 0,005$; $p = 0,018$ и $p = 0,018$ соответственно) (*рис. 2*). По числу больных с окклюзивными тромбами через 12 месяцев лечения статистически значимых различий между группами эноксапарина и стандартной терапии не было (0% против 20%, $p = 0,224$). Обращает на себя внимание, что у всех больных, получивших эноксапарин, реканализация окклюзивно тромбированных вен была достигнута в первые 3 месяца лечения. В то же время у 20% пациентов, получивших стандартную терапию, реканализация окклюзивно тромбированных глубоких вен не произошла и через 12 месяцев лечения антикоагулянтами.

Однофакторный анализ (модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст и пол) показал, что продление терапии лечебными дозами эноксапарина до 1 месяца увеличивает вероятность реканализации окклюзивно тромбированных вен к концу первого года антикоагулянтной терапии приблизительно в 2,5 раза по сравнению со стандартной терапией НФГ и варфарином (ОВ 2,52; 95% ДИ 1,06–5,97; $p = 0,036$).

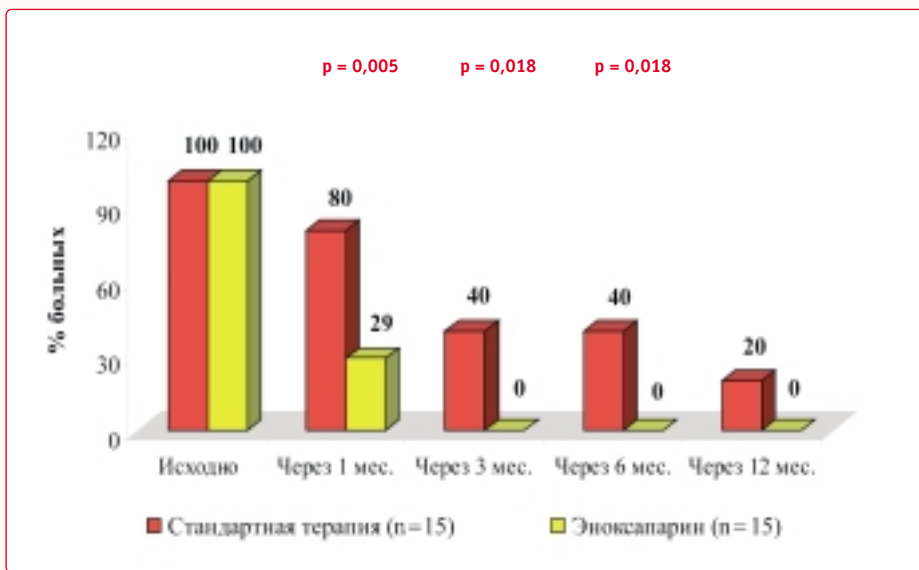
ОБСУЖДЕНИЕ

Низкомолекулярные гепарины являются продуктами химической или ферментативной деполимеризации НФГ. Уменьшение в результате деполимеризации размеров молекул НМГ и их молекулярной массы приводит к изменению их свойств и прежде всего к повышению биодоступности. Если у НФГ биодоступность после подкожной инъекции составляет около 30%, то у НМГ она приближается к 100%. Высокая биодоступность НМГ обеспечивает более предсказуемый и продолжительный, чем у НФГ, антикоагулянтный эффект. Несомненными преимуществами НМГ над НФГ являются отсутствие необходимости лабораторного контроля, возможность использования в амбулаторных условиях и меньшая частота возникновения таких побочных эффектов, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз.

В отличие от варфарина действие НМГ начинается практически сразу после инъекции, достигает максимума через 3–4 часа и продолжается 12 часов и более, что позволяет получить быстрый и стабильный антикоагулянтный эффект. Именно поэтому в качестве антикоагулянта для начальной терапии ВТЭО мы выбрали один из представителей НМГ и удлиннили стандартный срок его применения в лечебных дозах до одного месяца. Среди 3 представителей семейства НМГ, зарегистрированных и применяемых в нашей стране, мы отдали предпочтение эноксапарину как наиболее изученному из них, поскольку многочисленные исследования подтвердили его эффективность и безопасность не только у больных ВТЭО, но и при других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся повышенным тромбообразованием.

По нашим данным, эноксапарин оказался значительно эффективнее стандартной терапии НФГ и варфарином по влиянию на риск

РИСУНОК 2. Динамика количества больных с окклюзивными тромбами в течение 12 мес. антикоагулянтной терапии (n = 30)



рецидива ВТЭО и реканализацию тромбированных вен, причем эффект от использования эноксапарина в первый месяц лечения сохранялся на протяжении последующих 11 месяцев. Так, частота рецидивов ТГВ в течение 12 месяцев лечения в группе эноксапарина оказалась в 8 раз ниже, чем в группе стандартной терапии, при этом продленная терапия эноксапарином ассоциировалась со снижением риска рецидива ТГВ в течение 12 месяцев на 88%. Нужно отметить, что начиная со второго месяца лечения пациенты обеих групп получали один и тот же антикоагулянт — варфарин, а различий по уровню достигнутой антикоагуляции в течение 11 месяцев лечения между группами не было. Поэтому можно утверждать, что столь значительное снижение риска рецидива ТГВ в группе эноксапарина определяет именно характер антикоагулянтной терапии в первый месяц лечения.

Практически во всех ранее выполненных исследованиях с участием больных ВТЭО эффективность антикоагулянтной терапии оценивали исключительно по влиянию на риск рецидивов ВТЭО и смертельных исходов, обусловленных ВТЭО. Воздействие антикоагулянтов на реканализацию глубоких вен изучено мало, что, вероятно, связано как с использованием разных способов инструментального обследования (УЗДАС, рентгенконтрастная флебография), так и с отсутствием общепринятых количественных критериев оценки степени реканализации и некоторым субъективизмом ультразвуковых исследований.

Известны всего 2 исследования [17–18], продемонстрировавшие превосходство НМГ над внутривенной инфузией НФГ в достижении реканализации тромбированных вен. В обоих исследованиях длительность терапии НМГ/НФГ составила 10 дней, а динамику тромбов оцени-

вали при помощи рентгенконтрастной флебографии. В Европейском кооперативном исследовании [17] реканализация глубоких вен была достигнута у 75% больных, получивших надропарин, и у 62%, леченных НФГ. В другом многоцентровом Европейском исследовании [18] сравнили эноксапарин и НФГ, размеры тромбов оценивали с помощью баллов. В группе эноксапарина обнаружили более выраженное сокращение размеров тромба (с $15,8 \pm 7,8$ до $9,8 \pm 7,6$ балла; $p < 0,001$), чем в группе НФГ (с $18,8 \pm 10,4$ до $14,1 \pm 10,1$ балла; $p < 0,01$).

Особенностью нашей работы является изучение влияния антикоагулянтной терапии на реканализацию глубоких вен с использованием «золотого» стандарта инструментальной диагностики ВТЭО — компрессионной ультрасонографии. С целью объективизации исследования мы разработали собственную количественную шкалу для подсчета «размера» тромбов. Результаты нашей работы указывают на преимущества эноксапарина над стандартной терапией в отношении восстановления кровотока в глубоких венах. Так, реканализация окклюзивно тромбированных вен произошла у всех больных, получивших эноксапарин. При этом она была достигнута в первые 3 месяца лечения, т. е. гораздо раньше и быстрее, чем у больных из группы стандартной терапии. К концу первого года лечения у 20% больных, получивших НФГ и варфарин, реканализация венозных окклюзий так и не наступила. Более того, однофакторный анализ показал, что использование эноксапарина в первый месяц увеличивает вероятность реканализации окклюзивно тромбированных вен к концу первого года антикоагулянтной терапии в 2,5 раза по сравнению со стандартным лечением.

В настоящее время продленная терапия НМГ рекомендована лишь онкологическим больным с эпизодом ВТЭО [7–9]. Данная рекомендация основана на результатах всего трех ис-

следований [19–21], опыт применения НМГ в которых ограничен 6 месяцами. Во всех этих работах у онкологических больных, перенесших ВТЭО, использовали один из НМГ — дальтепарин, который назначали в лечебных дозах в первый месяц терапии и в профилактических — в последующие 5 месяцев. Было показано, что по сравнению с приемом варфарина терапия дальтепарином ассоциировалась с меньшей частотой рецидивов ВТЭО в одном исследовании [19] и меньшей частотой кровотечений в другом [21]. При объединении результатов трех исследований относительный риск составил 0,56 (95% ДИ 0,38–0,82) для рецидива ВТЭО; 1,01 (95% ДИ 0,62–1,64) для большого кровотечения; 0,92 (95% ДИ 0,78–1,10) для смертности. Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать использование НМГ у онкологических больных с эпизодом ВТЭО в первые 6 месяцев лечения с последующим продлением терапии варфарином или НМГ неопределенно долго или до излечения рака, хотя опыт применения НМГ с этой целью свыше 6 месяцев небольшой.

Наше исследование с эноксапарином было спланировано и начато в конце 2006 года, до появления на отечественном фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X), новые антикоагулянты воздействуют на каскад коагуляции избирательно и блокируют только один фактор свертывания крови. Так, дабигатран является прямым ингибитором фактора Па, а ривароксабан и апиксабан — прямыми ингибиторами фактора Ха. Кроме селективного механизма действия, данные препараты отличаются от варфарина тем, что назначаются в фиксированных дозах, не требуют регулярно-

го лабораторного контроля и не взаимодействуют с пищей, а их взаимодействия с лекарствами ограничены несколькими препаратами. Поэтому использование новых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике представляется более удобным и менее обременительным как для врачей, так и для пациентов.

Возможности использования новых пероральных антикоагулянтов для лечения острого эпизода ВТЭО были изучены в исследованиях RE-COVER [22] и RE-COVER II [23] с дабигатраном, EINSTEIN-DVT [24] и EINSTEIN-PE [25] с ривароксабаном и AMPLIFY [26] с апиксабаном. В исследованиях RE-COVER и RE-COVER II сравнили 6-месячную терапию дабигатраном в дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением парентеральными антикоагулянтами (преимущественно НМГ) и варфарином (МНО 2,0–3,0). В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE сравнили монотерапию ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) в течение 3–12 месяцев со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0–3,0). В исследовании AMPLIFY 6-месячную терапию апиксабаном (10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, далее 5 мг 2 раза в день) также сравнили с лечением эноксапарином и варфарином (МНО 2,0–3,0).

Результаты этих исследований были подробно рассмотрены нами в ранее опубликованных обзорах [27–30]. В целом все новые антикоагулянты оказались как минимум столь же эффективными в отношении вторичной профилактики ВТЭО, как и стандартная терапия. Так, объединенный ОР (по результатам RE-COVER и RE-COVER II) рецидива ВТЭО для дабигатрана составил 1,09; для ривароксабана у больных ТЭЛА в EINSTEIN-PE — 1,12, т. е. эти препараты не продемонстрировали преимуществ над стандартным лечением. В то же вре-

мя по сравнению со стандартной терапией снижение риска рецидива ВТЭО составило 17% для апиксабана в AMPLIFY и 32% для ривароксабана у больных ТТВ в EINSTEIN-DVT. В нашей работе продленная терапия эноксапарином оказалась более эффективной и способствовала снижению риска рецидива ТТВ в значительно большей степени (на 88%), чем в исследованиях с новыми антикоагулянтами. Однако нельзя исключить, что данное преимущество эноксапарина обусловлено небольшой численностью обследуемых и может быть нивелировано при увеличении выборки. С другой стороны, продолжительность приема новых антикоагулянтов в основном составила 6 месяцев. Только у 25% больных ВТЭО в исследованиях с ривароксабаном длительность лечения была 12 месяцев, как и в нашей работе. Поэтому вполне возможно, что при увеличении продолжительности лечения новыми антикоагулянтами их эффективность в отношении снижения риска рецидива ВТЭО может возрасти.

Отличительной особенностью исследований с ривароксабаном и апиксабаном являлось использование данных препаратов в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. Эффективность подобного подхода к лечению обусловлена тем, что новые пероральные антикоагулянты, как и парентеральные, действуют быстро и реализуют максимальный антикоагулянтный эффект уже через 1–4 часа после приема внутрь. Очевидно, что с практической точки зрения монотерапия пероральными антикоагулянтами более проста и удобна как для врачей, так и для пациентов, поэтому, безусловно, будет востребована в повседневной клинической практике. Вместе с тем нужно отметить, что влияние терапии новыми антикоагулянтами на реканализацию глубоких вен и лизис тромбов в этих работах

не оценивали, поэтому полученные нами результаты в исследовании с эноксапарином по-прежнему актуальны.

Таким образом, наше исследование хотя и было небольшим по численности, тем не менее убедительно продемонстрировало преимущества продленной терапии эноксапарином у боль-

ных ВТЭО, в том числе и без сопутствующей онкологической патологии. Продление лечения эноксапарином до одного месяца является достойной альтернативой не только стандартной терапии НФГ и варфарином, но и новым пероральным антикоагулянтам.



ИСТОЧНИКИ

- Spencer FA, Emery C, Lessard D et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*, 2006. 21: 722–727.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012. 379: 1835–1846.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005. 293: 2352–2361.
- Kahn SR, Schrier I, Julian JA. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 2008. 149: 698–707.
- Douketis JD, Gu CS, Schulman S et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2007. 147: 766–774.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2257–2264.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2010. 4 (1): 37 с.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014. 35: 3033–3080.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141 (Suppl): e419S–e494S.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Терапевтический архив*, 2009. 81 (9): 57–61.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Улучшение реканализации глубоких вен и «исходы» венозных тромбоэмболических осложнений при продленной терапии эноксапарином. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2011. 17 (1): 87–94.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. и др. Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен. *Терапевтический архив*, 2011. 83 (8): 33–37.
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Kirienko AI et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month facilitates restoration of blood flow and improves 1-year outcomes in patients with venous thromboembolism. *Eur Heart J*, 2010. 31 (Suppl. 1): 979.
- Vorobyeva N, Panchenko E, Ermolina O et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month improves recanalization of occlusive thrombosed deep veins. *Thrombosis Research*, 2014. 133 (Suppl. 3): S66.
- Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях у больных венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями. *Атеротромбоз*, 2014. 1: 33–43.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений: проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*, 2015. 3 (119): 7–17.
- Ninet J, Duroux P. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of DVT. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost*, 1991. 65: 251–255.
- Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous unfractionated heparin in the

- treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*, 1993. 153: 1541–1546.
19. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 146–153.
 20. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*, 2006. 119: 1062–1072.
 21. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*, 2002. 162: 1729–1735.
 22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009. 361: 2342–2352.
 23. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014. 129: 764–772.
 24. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 363: 2499–2510.
 25. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1287–1297.
 26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 799–808.
 27. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота в лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*, 2013. 1: 53–64.
 28. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатрана этексилат — новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*, 2014. 1: 50–58.
 29. Воробьева Н.М. Особенности применения ривароксабана у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями. *Медицинский алфавит*, 2014. 3 (219): 28–34.
 30. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Апиксабан: новые возможности в лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2015. 2: 10–17.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОАК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ У БОЛЬНЫХ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Хроническую болезнь почек (ХБП) находят примерно у 10% взрослого населения, а ее наличие ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая и фибрилляцию предсердий (ФП). Результаты длительного наблюдения за больными с почечной недостаточностью обнаружили отчетливую связь между степенью почечной недостаточности и риском развития ФП. По данным результатов исследования ARIC [1], относительный риск развития ФП у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–29 мл/мин составляет 3,2 (95% ДИ 2,0–5,0), а у больных с нормальной СКФ 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6), $p < 0,0001$. Снижение СКФ является независимым предиктором развития ФП. Механизмы взаимосвязи почечной недостаточности и риском развития ФП до конца не ясны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероральные антикоагулянты, дабигатрана этаксилат, ривароксабан, апиксабан, неклапанная фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек

Частота выявления ФП и ХБП увеличивается с возрастом, поэтому у пожилых больных эти две патологии встречаются особенно часто. Возможно, что отмечающаяся при ХБП артериальная гипертония, перегрузка жидкостью и патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут способствовать развитию очагов фиброза в миокарде и быть причиной развития ФП. Установлено, что риск инсульта у больных ФП возрастает по мере снижения СКФ, анализ 10 908 больных с ФП [2] показал, что ОР инсульта у больных со СКФ менее 45 мл/мин составил 4,2 на 100 человек/лет.

Несмотря на высокий риск инсульта, большинство больных ФП и ХБП не получают антагонистов витамина К, что связано с опасе-

нием возникновения геморрагических осложнений. Несмотря на то что варфарин не имеет почечного пути выведения, во многих исследованиях установлена взаимосвязь частоты кровотечений, возникающих при его назначении, с клиренсом креатинина [3]. Новые пероральные антикоагулянты (НПАКГ): дабигатрана этаксилат, ривароксабан и апиксабан, появившиеся в течение последних лет, продемонстрировали лучший при сравнении с варфарином профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений и как минимум не худшую эффективность в отношении профилактики ИИ и ТЭ и тенденцию к снижению общей смертности.

Особенностью НПАКГ является наличие у них почечного пути выведения. У дабигатра-

на почечный путь выведения достигает 80%, у ривароксабана 35%, у апиксабана 25%. Очевидно, что у больных ХБП период полужизни НПАКГ в крови может удлиниться и потенциально приводить к увеличению числа кровотечений. Следует подчеркнуть, что в исследовании с НПАКГ не включались пациенты с КлКр <25–30 мл/мин (ХБП IV–V стадий), и нам ничего не известно об их эффективности и безопасности у данной категории больных. Однако в исследованиях с НПАКГ оказались достаточно больных с умеренной почечной недостаточностью (ХБП III стадии).

В исследовании с дабигатраном — RELY [4] снижение клиренса креатинина с величины « ≥ 80 мл/мин» до « < 50 мл/мин» вне зависимости от антикоагулянтной терапии ассоциировалось с увеличением частоты ИИ и ТЭ, крупных кровотечений и смертности за год соответственно: 0,88 и 2,16%; 1,98 и 5,48%; 2,25 и 7,13%. Дабигатран 110 мг у больных с сохраненной функцией почек имел преимущество перед варфарином в отношении крупных кровотечений, но при снижении КлКр менее 50 мл/мин оно исчезало. В отношении снижения риска инсульта и тромбоемболий эффекты дабигатрана 150 мг в сравнении с варфарином у больных с КлКр 30–49 мл/мин сохранялись при отсутствии увеличения крупных кровотечений. Частота ИИ/ТЭ, а также крупных кровотечений в группе дабигатрана 110 мг не отличалась от группы варфарина.

С апиксабаном у больных неклапанной ФП было выполнено два исследования: ARISTOTLE (сравнение апиксабана и варфарина) и AVERROES (сравнение апиксабана и аспирина у больных с невозможностью приема АВК).

В исследовании ARISTOTLE [5] по условию протокола дозу апиксабана снижали с 5 мг x 2 раза в день до 2,5 мг x 2 раза в день при на-

личии как минимум двух причин: креатинина сыворотки ≥ 133 ммоль/л, возраста ≥ 80 лет и массы тела ≥ 60 кг. Нижней границей КлКр как критерия исключения была величина < 25 мл/мин. Анализ 3017 больных с КлКр 25–50 мл/мин обнаружил преимущества апиксабана перед варфарином в отношении частоты ИИ/ТЭ соответственно: 2,11 и 2,67% (0,79, 95% ДИ 0,55–1,14) и крупных кровотечений соответственно: 3,21 и 6,44% (0,50, 95% ДИ 0,38–0,66).

В исследовании AVERROES [6] оказалось 1697 больных с ХБП III стадии. Субанализ этих пациентов подтвердил преимущества апиксабана по сравнению с аспирином: снижение относительного риска ИИ/ТЭ в группе апиксабана составило 68%, при этом частота крупных кровотечений в группе апиксабана не отличалась от группы аспирина (2,5 и 2,2% в год).

Ривароксабан был сравнен с варфарином (МНО 2,0–3,0) у 14 264 больных с неклапанной ФП в исследовании ROCKET-AF [7]. Принимая во внимание частичный (35%) почечный путь выведения препарата, в исследовании не включали больных со СКФ < 30 мл/мин, а у больных со СКФ 30–49 мл/мин доза ривароксабана уменьшалась с 20 до 15 мг в сутки. Дизайн исследования был максимально приближен к реальной клинической практике, именно поэтому пациенты, вошедшие в исследование, имели достаточно высокий риск инсульта и тромбоемболий (сумма баллов по шкале CHADS2 составила 3,5 балла, а 55% больных переносили в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Ривароксабан не отличался от варфарина в отношении профилактики ИИ/ТИА и был лучше варфарина при анализе больных в период активного лечения. Частота кровотечений на ривароксабана в целом оказалась сравнима с варфарином, од-

нако ривароксабан имел преимущества в отношении внутрисердечных и фатальных кровотечений.

По условиям протокола больные с клиренсом креатинина (КлКр) менее 30 мл/мин в исследовании изначально не включались, однако оставались в нем, если происходило снижение в ходе исследования. У больных с КлКр от 30 до 49 мл/мин доза ривароксабана уменьшалась до 15 мг. Подобных больных с умеренной почечной недостаточностью в исследовании оказалось 20,7%.

Эффективность и безопасность уменьшенной дозы ривароксабана (15 мг) у больных с умеренной почечной недостаточностью в сравнении варфарином была изучена в специальном заранее запланированном субанализе исследования ROCKET AF [8], включившем 2950 больных ФП с КлКр 30–49 мл/мин. Целью этого анализа было сравнить эффективность и безопасность уменьшенной дозы ривароксабана у больных ФП с КлКр 30–49 мл/мин с больными ФП, имевшими КлКр более 50 мл/мин и принимавшими стандартную дозу ривароксабана в 20 мг.

Уменьшение дозы ривароксабана у больных ФП с КлКр от 30 до 49 мл/мин было вызвано тем, что назначение дозы 20 мг у данной категории пациентов вызывало повышение концентрации препарата в сыворотке крови на 23–30%.

Результаты данного анализа подтвердили известные данные о том, что по мере снижения функции почек нарастает тяжесть пациентов ФП. Пациенты с ФП и умеренной почечной недостаточностью оказались старше больных с сохраненной функцией почек (79 лет против 71 года), имели большую сумму баллов по шкале CHADS₂ (3,7 против 3,4 балла), у них чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и атеросклеротическое поражение

периферических артерий, а индекс массы тела был меньше (25 против 29 кг/м²).

Частота первичной конечной точки (инсульт и тромбоэмболия) у больных с КлКр от 30 до 49 мл/мин оказалась выше, чем у пациентов с сохраненной функцией почек, в группах ривароксабан/варфарин соответственно: 2,32/2,77; ОР 0,84 (95% ДИ 0,57–1,23) и 1,57/2,0; ОР 0,78 (95% ДИ 0,63–0,98), значение *p* для отсутствия взаимодействия 0,76. Перечисленные выше исходы не противостоят основным результатам исследования ROCKET AF, в котором частота первичной конечной точки в группе ривароксабана составила 1,71% в год, а в группе варфарина 2,15% в год. Анализ различных модификаций тромботических исходов, включивший инсульт, тромбоэмболию, ИМ и сосудистую смерть, также не обнаружил достоверных различий в группах больных с КлКр менее и более 50 мл/мин. Иными словами, снижение дозы ривароксабана до 15 мг в сутки у больных ФП и КлКр от 30 до 49 мл/мин не сказывалось на эффективности профилактики инсультов и тромбоэмболий.

Как и следовало ожидать, кровотечений у больных ФП и КлКр от 30 до 49 мл/мин оказалось больше, чем у пациентов с сохраненной функцией почек вне зависимости от принимаемого антикоагулянта. Частота крупных кровотечений в группах ривароксабан/варфарин соответственно составила: 4,49/4,70; ОР 0,95 (95% ДИ 0,72–1,26) и 3,39/3,17; ОР 1,07 (95% ДИ 0,91–1,26), значение *p* для отсутствия взаимодействия 0,48. Следует особо подчеркнуть, что увеличения кровотечений у больных, принимавших обе дозы ривароксабана, по сравнению с больными, принимавшими варфарин, не было. Более того, у больных с КлКр от 30 до 49 мл/мин, принимавших 15 мг ривароксабана, реже встречались критические кровотечения

в различные органы и фатальные кровотечения. Анализ кровотечений по локализации выявил большую частоту ЖКТ кровотечений в группе ривароксабана у больных с клиренсом менее 50 мл/мин. Преимущества в отношении геморрагического инсульта в группе ривароксабана обнаружены только у больных с сохраненной функцией почек ОР 0,58 (95% ДИ 0,36–0,94). У пациентов с КЛКр от 30 до 49 мл/мин снижения риска геморрагического инсульта в группе ривароксабана обнаружено не было ОР 0,58 (95% ДИ 0,23–1,47).

Данный анализ подтвердил данные о том, что больные с ФП и ХПН имеют повышенный риск инсультов и тромбоемболий вне зависимости от принимаемого антикоагулянта, кроме того, эта категория больных имеет повышенный риск кровотечений. Анализ эффективности и безопасности в подгруппах больных ФП, сформированных на основе функции почек, не обнаружил различий с основными результатами исследования ROCKET AF. Уменьшение дозы ривароксабана до 15 мг в сутки у больных с умеренной почечной недостаточностью не привело к снижению эффективности препарата, не способствовало увеличению кровотечений и даже уменьшало фатальные кровотечения.

В соответствии с данными многих регистров больные с ФП и ХПН, с одной стороны, имеют наиболее высокий риск инсульта, а с другой — реже других пациентов с ФП получают антикоагулянты, в связи с этим результаты анализа эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 15 мг у больных с умеренной почечной недостаточностью имеют большое практическое значение, т. к. расширяют возможности антикоагулянтной терапии у данной категории больных. Удобен также и однократный прием препарата.

Стоит упомянуть о результатах двух мета-анализов, в которых эффективность и безо-

пасность НПАКГ была проанализирована в зависимости от функции почек. В первом, Nielsen и соавт., 2014 [9], были проанализированы почти 73 000 пациентов ФП (5 рандомизированных исследований). Оказалось, что преимущества НПАКГ перед АВК у больных ФП и ХБП незначительны как по ишемическим, так и по геморрагическим исходам, а кровотечения не зависели от величины клиренса. Сравнение (непрямое) НПАКГ между собой не обнаружило существенных преимуществ.

В метаанализе Lega и соавт., 2014 [10], в котором оказалось 12 272 больных со СКФ менее 50 мл в минуту, были найдены преимущества апиксабана и ривароксабана по сравнению с АВК в отношении крупных кровотечений, снижение относительного риска составило 39% (95% ДИ 0,51–0,74). Риск кровотечений у пациентов, получавших дабигатран (почечный путь выведения — 80%), не отличался от риска кровотечений на варфарине. Авторам удалось найти прямую линейную зависимость между риском кровотечений и величиной почечной экскреции НПАКГ.

В этой связи следует упомянуть субанализ 9183 больных ФП [11] из исследования RELY, которым была измерена концентрация дабигатрана в крови. Данный анализ обнаружил зависимость ишемических и геморрагических исходов от концентрации препарата в плазме крови. Связь концентрации дабигатрана с исходами больных ФП определялась двумя факторами: возрастом больных и функцией почек. Авторы делают вывод о том, что функция почек является определяющим фактором в содержании дабигатрана в плазме.

В практических рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов 2013 г. [12] указано, что НПАКГ представляются резонным выбором у больных легкой и умерен-

ной почечной недостаточностью. Одинаковое с варфарином отношение польза/риск было обнаружено при использовании уменьшенной дозы ривароксабана в 15 мг у пациентов с КлКр <50 мл/мин. Апиксабан в целом оказался безопаснее варфарина в отношении крупных кровотечений, а кроме того, увеличение кровотечений по мере снижения почечной функции было существенно меньше, чем у варфарина. При этом необходимо учесть, что у больных с КлКр <50 мл/мин в 24% случаях доза апиксабана была уменьшена и составляла 2,5 мг x 2 раза (по условиям протокола такая доза предписывалась больным с креатинином сыворотки более 133 мкмоль/л в сочетании с возрастом более 80 лет или массой тела менее 60 кг). Эксперты считают, что у больных с III–IV стадиями почечной недостаточности дабигатран из соображений безопасности не является препаратом первой линии, хотя, с другой стороны, специальный анализ [13] соотношения польза/риск у дабигатрана и варфарина в зависимости от функции почек

не обнаружил каких-либо различий. При назначении НПАКГ больным с КлКр <50 мл/мин дозу ривароксабана следует снизить до 15 мг в день, а апиксабана — до 2,5 мг x 2 раза в день [14].

Всем больным, получающим НПАКГ, рекомендовано один раз в год контролировать функцию почек, а при снижении СКФ менее 60 мл/мин эту процедуру следует выполнять каждые 6 месяцев.

В России разрешено применять апиксабан и ривароксабан у больных со СКФ 15–29 мл/мин, а дабигатран — только при СКФ >30 мл/мин, но следует еще раз подчеркнуть, что ни у одного перорального антикоагулянта эффективность и безопасность не изучена у больных со СКФ 15–29 мл/мин и, следовательно, неизвестна. Наличие сопутствующей ХБП у больных неклапанной ФП является одновременно фактором риска инсульта и кровотечений, и это обстоятельство следует иметь в виду при назначении лечения любым пероральным антикоагулянтом.



ИСТОЧНИКИ

1. Alonso et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 2011. 123: 2946–2953.
2. Go et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in AF. *Circulation*, 2009. 119: 1363–1369.
3. Reinecke et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20: 705–711.
4. Ziad Hijazi et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2014. 129: 961–970.
5. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanos F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. *Eur Heart J*. 2012. 33(22): 2821–30.
6. Connolly SJ et al. for the AVERROES Steering Committee and investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. 364: 806–817.

7. Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation *N Engl J Med*. 2011. 365(10): 883–891.
8. K. Fox et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
9. Nielsen PB et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulation in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*, 2014. DOI 10.1007/s00392-014-0797-9.
10. Lega JC et al. Consistency of safety profile of new oral anticoagulants in patients with renal failure. *Thromb Haemost*, 2014. 12(3): 337–43.
11. P.A. Reilly et al. The effect of dabigatran plasma concentration and patients characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *JACC*, 2014. 63(4): 321–8.
12. H. Heidbuchel et al. European Heart Rhythm Association bPractical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013. 15: 625–51.
13. Eikelboom JW et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RELY) trial. *Circulation*, 2011. 123: 2363–72.
14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2013. 4(102), приложение 3.

МЕСТО ТИКАГРЕЛОРА В НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А.Д. ЭРЛИХ, д.м.н.

Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье представлены основные результаты крупных клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность антиагрегантного препарата — ингибитора P2Y₁₂ тикагрелора. Эти исследования — PLATO, ATLANTIC и PAGASUS-TIMI 54 — стали основаниями для включения тикагрелора в клинические руководства по лечению острого коронарного синдрома (ОКС). В этих руководствах тикагрелор обозначен как основной препарат, который должен быть добавлен к ацетилсалициловой кислоте в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при ОКС. Новые руководства 2015 г. по лечению пациентов с ОКС без подъемов ST не только отдают предпочтение тикагрелору перед клопидогрелом, но и устанавливают возможность для некоторых пациентов с высоким риском ишемических осложнений и низким риском кровотечений продлевать ДАТ дольше 12 мес. Кроме того, в материале представлены данные некоторых регистров ОКС, проводившихся в России, где оценивалась частота использования тикагрелора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия, тикагрелор, PLATO, ATLANTIC и PAGASUS-TIMI 54

Одним из важнейших подходов к лечению острого коронарного синдрома (ОКС) является воздействие на систему гемостаза, направленное на подавление различных звеньев тромбообразования. Так как наиболее ранние патологические процессы, связанные с развитием ОКС, обусловлены агрегацией и адгезией тромбоцитов [1], современные подходы к лечению заключаются в том, чтобы при любом типе ОКС — с подъемами сегмента ST (ОКСпST) и без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) — как можно раньше и как можно сильнее начать антитромбоцитарную терапию. Уже почти 30 лет незаменимым атрибутом раннего подавления агрега-

ции тромбоцитов при ОКС является ацетилсалициловая кислота [2]. Однако разнообразие механизмов, которые участвуют в агрегации и адгезии тромбоцитов, заставляет рассматривать возможности для многокомпонентного воздействия на эти патологические процессы при ОКС. Одними из таких ключевых «точек воздействия» являются рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂. Подавление агрегации тромбоцитов путем воздействия на рецепторы P2Y₁₂ применяется в клинической практике уже более 15 лет, когда в клиническом исследовании CURE блокатор рецепторов P2Y₁₂ клопидогрел, добавленный к АСК у пациентов с ОКСбпST, показал преимущество

перед использованием монотерапии АСК в отношении предотвращения неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть + инфаркт миокарда + инсульт) [3].

С этого времени двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), сочетающая в себе использование АСК и блокатора рецепторов P2Y₁₂, стала обязательным компонентом в лечении ОКС. Более того, к различным аспектам, касающимся особенностей использования ДАТ, в последние годы было приковано особое внимание исследователей, и именно эта часть лечения ОКС претерпела наиболее серьезные изменения. В первую очередь эти изменения касаются появления новых антитромбоцитарных препаратов — прасугрела и тикагрелора.

Если прасугрел, как и клопидогрел, по своей структуре является тиенопиридином, то тикагрелор относится к другой химической группе — он производное циклопентилтриазолопиримидина. От других блокаторов рецепторов P2Y₁₂ тикагрелор в первую очередь отличается тем, что его действие на тромбоциты является обратимым, т.е. способность тромбоцитов к агрегации полностью восстанавливается после того, как связь препарата с рецепторами разорвется. Важно, что степень подавления агрегации тромбоцитов прямо зависит от концентрации тикагрелора в плазме, двукратный прием препарата позволяет поддерживать в плазме его достаточно стабильную концентрацию.

Кроме обратимости действия важной особенностью тикагрелора является то, что в отличие от тиенопиридинов он является не пролекарством, а активно действующим веществом. То есть после всасывания из пищеварительного тракта клопидогрел и прасугрел проходят этап метаболизма до превращения в активный препарат, а тикагрелор, попадая в кровоток, непосредственно, без после-

дующих превращений, соединяется с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов. Именно благодаря этому обстоятельству антиагрегантное действие тикагрелора начинается уже через 30 мин после его приема, а пик концентрации и пик действия фиксируются через 2 ч после приема [4]. В небольшом исследовании ONSET/OFFSET было показано, что антиагрегантная активность тикагрелора проявлялась достоверно раньше, а сила его действия была достоверно выше по сравнению с клопидогрелом [5].

ИССЛЕДОВАНИЕ PLATO

Клиническая эффективность и безопасность использования тикагрелора у пациентов с ОКС была изучена в клиническом исследовании PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes) [6].

PLATO было организовано как рандомизированное двойное слепое исследование, куда включались пациенты с ОКСпСТ, которым было запланировано первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и пациенты с ОКСбпСТ, независимо от стратегии лечения госпитализированные в первые 24 ч от начала симптомов ОКС.

У пациентов с ОКСбпСТ для включения в исследование должны были быть признаки умеренного или высокого риска, а именно, как минимум два из следующих трех признаков: смещение сегмента ST на ЭКГ, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, а также хотя бы один из таких признаков, как возраст ≥ 60 лет, инфаркт миокарда (ИМ) или коронарное шунтирование в прошлом, известный коронарный стеноз $\geq 50\%$, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в прошлом, сахарный диабет, заболевание периферических артерий или скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м².

В исследование не включались пациенты, у которых были любые противопоказания к приему клопидогрела, пациенты, которым был проведен фибринолизис при ОКСпST в последние 24 ч, пациенты, нуждающиеся в постоянном приеме пероральных антикоагулянтов, а также те, у кого был высокий риск брадикардии или сопутствующее лечение препаратами, влияющими на цитохром P-450 3A.

Все включенные в исследование PLATO пациенты принимали АСК, а в дополнение к ней были рандомизированы либо к приему клопидогрела, либо к приему тикагрелора. Клопидогрел назначался в нагрузочной дозе 300 мг (только тем, кто его не получал последние 5 дней), а затем — 75 мг 1 раз в день (в случае проведения ЧКВ перед его началом эти пациенты получали еще 300 мг клопидогрела). Пациентам, рандомизированным к приему тикагрелора, он назначался в нагрузочной дозе 180 мг, а затем 90 мг 2 раза в сутки. К приему тикагрелора были рандомизированы также те пациенты, которые догоспитально длительно или «остро» получали клопидогрел (его открытый прием после рандомизации прекращался). Запланированная длительность лечения составляла 12 мес, и за это время в виде «первичных конечных точек» оценивалась частота наступления смерти от сосудистых причин, нового ИМ или инсульта. «Первичными» критериями безопасности были крупные кровотечения.

В исследование были включены 18 624 пациента, из которых 9291 были рандомизированы к приему клопидогрела, а 9333 — к приему тикагрелора. По основным клиническим, анамнестическим характеристикам, а также по частоте использования различных медикаментов и частоте выполнения инвазивных коронарных процедур группы между собой значительно не различались.

При анализе эффективности в исследовании PLATO было показано, что частота наступления событий «первичной конечной точки» в группе пациентов, которые получали тикагрелор, по сравнению с теми, кто получал клопидогрел, была статистически значительно меньше — 9,8% против 11,7% (относительный риск [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал (95% ДИ, 0,77–0,92; $p < 0,001$). Было продемонстрировано, что прием тикагрелора в сочетании с АСК был связан с абсолютным снижением риска наступления случаев сердечно-сосудистой смерти или нового ИМ, или инсульта на 1,9% и с относительным снижением риска наступления этих событий на 16% по сравнению с использованием клопидогрела. Показатель NNT (number need to treat), т.е. число пациентов, которых надо было пролечить тикагрелором, а не клопидогрелом, чтобы предотвратить одно неблагоприятное событие, составил 54.

Эти цифры были получены в отношении всей длительности приема исследуемых препаратов — 12 мес. Но преимущество тикагрелора проявлялось гораздо раньше — уже к 30-му дню от начала ОКС в группе клопидогрела частота «первичных» неблагоприятных событий составила 5,4%, а в группе тикагрелора — 4,8% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,77–1,00; $p = 0,045$).

Частота наступления некоторых других неблагоприятных событий также была значительно меньше у пациентов, принимавших тикагрелор: смерть от сердечно-сосудистых причин (4,0% против 5,1%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; $p = 0,001$), смерть от любых причин (4,5% против 5,9%; ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p < 0,001$), новый ИМ (5,8% против 6,9%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95; $p = 0,005$). По частоте развития инсульта группы достоверно не различались. Среди пациентов, которые получили инвазивное лечение в связи с ОКС, частота этих «вторичных конечных точек» также была

значимо меньшей среди пациентов, принимавших тикагрелор.

При отдельном анализе результатов у пациентов с разными типами ОКС было показано, что среди лиц с ОКСбпST (59% от всех включенных) частота наступления неблагоприятных событий «первичной конечной точки» в группе тикагрелора была достоверно меньше: 12,0 против 14,3%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,74—0,93%; $p = 0,0013$ [7]. Среди пациентов с ОКСспST частота «первичной конечной точки» в группах тикагрелора и клопидогрела статистически значимо не различалась (10,8 против 9,4%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,75—1,01; $p = 0,07$), но прием тикагрелора был связан с меньшей частотой развития нового ИМ (ОР 0,80; $p = 0,03$), смерти от любой причины (ОР 0,82; $p = 0,03$), тромбоза стента (ОР 0,66; $p = 0,03$), но с большей частотой развития инсульта (ОР 1,63; $p = 0,02$) [8].

При отдельном анализе подгрупп пациентов с ОКСбпST, лечившихся консервативно, было выявлено, что с приемом тикагрелора была связана статистически незначимая тенденция к меньшей частоте наступления «первичной конечной точки» (11,6 против 9,6%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,72—1,01; $p > 0,05$), а также достоверно меньшая частота смертельных исходов от любых причин (6,7% против 4,8%; ОР 0,73; 95% ДИ 0,57—0,93; $p < 0,05$).

Говоря об аспектах безопасности тикагрелора по результатам исследования PLATO, надо отметить, что частота развития крупных кровотечений между группами сравнения достоверно не различалась: 11,6% у принимавших тикагрелор и 11,2% у принимавших клопидогрел ($p = 0,45$). В группе тикагрелора было достоверно больше крупных кровотечений, развитие которых не было связано с выполнением коронарного шунтирования: 4,5% против 3,8% ($p = 0,03$). Однако частота угрожающих жизни и фатальных кровотечений в группах тикагрелора и клопидогрела досто-

верно не различалась (5,8% в обеих группах). Не было также достоверных различий при отдельном подсчете частоты развития фатальных кровотечений (0,3% в обеих группах).

ИССЛЕДОВАНИЕ ATLANTIC

С учетом того, что важной особенностью тикагрелора является быстрота его действия, резонно было бы предположить, что максимально рано назначенный препарат сможет оказывать максимальную пользу. Клиническая необходимость такой быстроты особенно очевидна при ОКСспST, когда поврежденной оказывается порой значительная часть миокарда, а польза от медицинских воздействий прогрессивно уменьшается с каждой минутой отсрочки лечения. Именно с этой целью — оценить пользу от максимально раннего исследования тикагрелора, на догоспитальном этапе, у пациентов с ОКСспST было проведено клиническое исследование ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery) [9]. В качестве критерия пользы от раннего использования тикагрелора была оценена степень улучшения коронарной перфузии.

В исследование включались пациенты с ЭКГ-признаками ОКСспST (элевация ST на ≥ 1 мм как минимум в двух смежных отведениях), которым было запланировано первичное ЧКВ, а симптомы ОКС появились менее 6 ч назад. В качестве первичной конечной точки оценивались нормализация подъема сегмента ST между догоспитальной оценкой и внутриспитальной перед ЧКВ (снижение подъема $\geq 70\%$ от исходного), а также кровоток в пораженной артерии по TIMI при первой КАГ (достижение степени TIMI 3).

В исследование были включены 1862 пациента, которые были рандомизированы к од-

ной из двух схем лечения: в одной группе пациенты в дополнение к АСК получали 180 мг тикагрелора догоспитально, а затем плацебо во время КАГ ($n = 909$), а в другой, наоборот, плацебо давалось догоспитально, а нагрузочная доза тикагрелора во время КАГ ($n = 953$).

По результатам анализа исследования ATLANTIC было установлено, что между группами, где нагрузочная доза тикагрелора давалась догоспитально, и в стационаре не было достоверных различий по «первичной конечной точке». Так, доли пациентов, у которых после ЧКВ отсутствовала явная динамика подъемов сегмента ST в группах догоспитального и внутригоспитального начала приема тикагрелора, составляли 42,5 и 47,5% соответственно ($p > 0,05$), а доли тех, у кого после ЧКВ не было коронарного кровотока, TIMI 3—17,8% и 19,6% соответственно ($p > 0,05$). Не было выявлено также различий между группами сравнения по частоте развития серьезных нежелательных эффектов (смерть, ИМ, инсульт или экстренная реваскуляризация) за 30 дней наблюдения (4,5 против 4,4%; отношение шансов 1,03; 95% ДИ 0,66—1,00; $p = 0,91$). Не было выявлено значимых различий между группами по частоте развития кровотечений любой тяжести, как в очень ранний период, так и за время 30-дневного наблюдения. Число смертельных исходов от любых причин в группе догоспитального начала приема тикагрелора было недостоверно выше — 30 (3,3%) против 19 (2,0%) [ОШ 1,68; 95% ДИ 0,94—3,01; $p = 0,08$].

Интересно, что было получено достоверное различие по частоте развития тромбоза стента: он значимо реже отмечался в группе догоспитального начала приема тикагрелора по сравнению с внутригоспитальным через 30 дней после ЧКВ (0,2 против 1,2%; отношение шансов 0,19; 05% ДИ 0,04—0,86; $p = 0,02$).

Причем статистически значимым это различие становилось уже через 24 ч после ЧКВ.

Таким образом, в исследовании ATLANTIC раннее догоспитальное применение тикагрелора у пациентов с ОКСпСТ хотя и не улучшило коронарную реперфузию до выполнения ЧКВ, но оказалось безопасным и достоверно снизило риск тромбоза стентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ PEGASUS-TIMI-54

Идея возможности продления ДАТ дольше рекомендованных 12 мес обусловлена необходимостью защитить пациентов от повторных острых ишемических событий, в том числе от повторения острого ИМ в отдаленные после ОКС сроки. Хорошо известно, что и более чем через 12 мес после ОКС этот риск порой остается высоким. Косвенное подтверждение пользы от такого продления было получено в исследовании CHARISMA [10, 11]. И хотя его результаты показали, что добавление клопидогрела к АСК у пациентов без ОКС, но с клинически доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска не было связано с улучшением клинических исходов, но в отдельных группах пациентов (перенесших в прошлом ИМ или инсульт) такая ДАТ, начатая вне ОКС, ассоциировалась с достоверным уменьшением частоты наступления неблагоприятных ишемических событий — смерти от сосудистых причин, инфаркта или инсульта.

С целью выяснения, сможет ли добавление тикагрелора к стандартной терапии (включая АСК в низкой дозе) привести к уменьшению частоты неблагоприятных исходов у пациентов после ИМ, было организовано клиническое исследование PEGASUS-TIMI-54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) [12]. В исследование вклю-

чались стабильные пациенты, перенесшие ИМ в период 1–3 года и имеющие ≥ 1 дополнительного атеротромботического фактора риска. Пациенты рандомизировались к двойному слепому приему тикагрелора 90 мг 2 раза в день, тикагрелора 60 мг 2 раза в день или плацебо. Все три группы принимали АСК 75–150 мг в день. В исследование были включены 21 162 пациента, медиана лечения которых составляла 33 мес (минимум 16, максимум — 47 мес), а в качестве «первичной конечной точки» эффективности оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта. Результаты исследования показали, что частота наступления «первичной конечной точки» была достоверно меньше в обеих группах тикагрелора по сравнению с плацебо: для тикагрелора 90 мг ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$, а для тикагрелора 60 мг ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95; $p = 0,004$. Вместе с тем частота больших кровотечений по критериям TIMI в обеих группах тикагрелора была значимо выше по сравнению с группой плацебо, однако по частоте случаев фатальных или внутричерепных кровотечений группы тикагрелора не отличались от плацебо. При этом для тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день была отмечена тенденция к меньшей частоте развития кровотечений по сравнению с дозой 90 мг 2 раза в день. По результатам исследования был сделан вывод, что длительная ДАТ в сочетании тикагрелора с АСК в низкой дозе должна быть рассмотрена у некоторых пациентов, перенесших ИМ.

ТИКАГРЕЛОР В КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВАХ

Результаты исследования PLATO стали основанием для включения тикагрелора в клинические руководства по лечению ОКС. Так, в тексте руководства Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпСТ

[13], опубликованного в 2011 г., впервые тикагрелор был упомянут в качестве препарата «первой линии» для ДАТ. В августе 2015 г. вышло в свет обновленное европейское руководство по лечению ОКСбпСТ [14], в котором по-прежнему добавление ингибитора P2Y12 к АСК является важнейшей рекомендацией — класс IA. Среди ингибиторов P2Y12 тикагрелор сохранил превалирующее место, и его назначение в дозе 180 мг нагрузочно, затем 90 мг 2 раза в день рекомендовано при отсутствии противопоказаний (геморрагический инсульт в прошлом или продолжающееся кровотечение) всем пациентам с умеренным и высоким ишемическим риском независимо от стратегии лечения, включая тех, кто ранее получил клопидогрел (который должен быть прекращен с началом приема тикагрелора) — класс IB.

Кроме того, пациенты, которым проводится ЧКВ, не имеющие высокого геморрагического риска, могут в дополнение к АСК получить прасугрел (класс IB). Для тех пациентов, которые не могут получать ни тикагрелор ни прасугрел, или тем, кому требуются пероральные антикоагулянты, руководства предлагают использовать клопидогрел (класс IB).

В отношении длительности использования ДАТ новые руководства по лечению ОКСбпСТ по-прежнему предлагают срок 12 мес. Однако в связи с новыми данными клинических исследований, в том числе PEGASUS, появилась рекомендация о возможности использования ингибитора P2Y12 в дополнение к АСК свыше 1 года после тщательной оценки ишемического риска и риска кровотечений у каждого пациента (класс IIbA). Для пациентов, которым в связи с ОКСбпСТ было проведено стентирование стентом, выделяющим лекарства, и имеющим высокий риск кровотечений, руководства предлагают рассмотреть возможность

сократить срок ДАТ до 3–6 мес (класс IbA). Однако преимущественным препаратом в исследованиях, на которых была сформулирована эта рекомендация, был клопидогрел.

В руководствах по лечению пациентов с ОКСпST, выпущенных Европейским обществом кардиологов в 2012 г. [15], указывается, что пациенты, которые лечатся с использованием ЧКВ в дополнение к АСК, должны получить прасугрел, если ранее не получали клопидогрел или не имели инсульта/ТИА в прошлом и моложе 75 лет (класс Ib), или тикагрелор 180 мг нагрузочно и далее 90 мг 2 раза в сутки (класс Ib). Если же прасугрел или тикагрелор недоступны, в дополнение к АСК пациент должен получить 600 мг клопидогрела и далее 75 мг в сутки (класс Ic). Для пациентов с ОКСпST, получивших фибринолизис или оставшихся без реперфузии, единственным препаратом, который должен быть добавлен к АСК как компонент ДАТ, является клопидогрел. При этом можно только предполагать, как повлияют результаты исследования ATLANTIC на будущие руководства по ДАТ при ОКСпST. Скорее всего возможность использовать тикагрелор в ранний период на догоспитальном этапе будет учтена, и эта рекомендация получит класс IIa или IIb. Таким образом, можно видеть, что результаты клинических исследований с тикагрелором, закончившиеся в настоящее время, ста-

ли весомым основанием для того, чтобы этот препарат стал одним из ведущих антиагрегантов, применяющихся при лечении ОКС.

Не удивительно, что в реальной клинической практике тикагрелор используется все шире. Так, например, в первом московском регистре ОКС (ноябрь 2012 г.) частота использования тикагрелора составила 4,3% [16]. Но уже в 2015 г. в российском регистре РЕКОРД-3 показано, что тикагрелор во время пребывания в стационаре при ОКСбпST получали 12,6% пациентов, а при ОКСпST — 15,7%.

В регистре РЕКОРД-3 также показано, что у пациентов с ОКСбпST, подвергнутых ЧКВ, тикагрелор использовался заметно чаще — в 29,5% случаев (данные пока не опубликованы).

Схожая частота использования тикагрелора была продемонстрирована в немецком регистре ALKK-PCI, где пациенты с ОКСбпST, лечившиеся ЧКВ, в 25% случаев получили тикагрелор (данные были собраны в 2011–2013 гг.) [17].

Можно предположить, что применение тикагрелора — препарата, занимающего в клинических руководствах по лечению ОКС одно из ведущих мест, в будущем будет гораздо шире использоваться в клинической практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Libby P. Current concepts of pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 2001. 104: 365–72.
2. ISIS-2 collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or nether among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*, 1988. 332 (8607): 349–360.
3. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 2001. 345: 494–502.
4. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-

- blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*, 2006. 27: 1038–1047.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009. 22. 120(25): 2577–85.
 6. Wallentin L, Backer RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1045–57.
 7. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*, 2014. 35(31): 2083–2093.
 8. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 2010. 122(21): 2131–41.
 9. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2014. 371: 1016–1027.
 10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006.354: 1706–17.
 11. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49: 1982–8.
 12. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin–Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014. 167: 437–44.
 13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2011. 32, 2999–3054.
 14. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
 15. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. 33, 2569–2619.
 16. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*, 2013. 12: 4–13.
 17. Zeymer U, Hochadel M, Elsaesser A, et al. Use of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients with NSTEMI-ACS undergoing PCI in clinical practice: results of the ALKK-PCI registry. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(10_S).

Презентация

ВЫБОР АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У РАЗЛИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

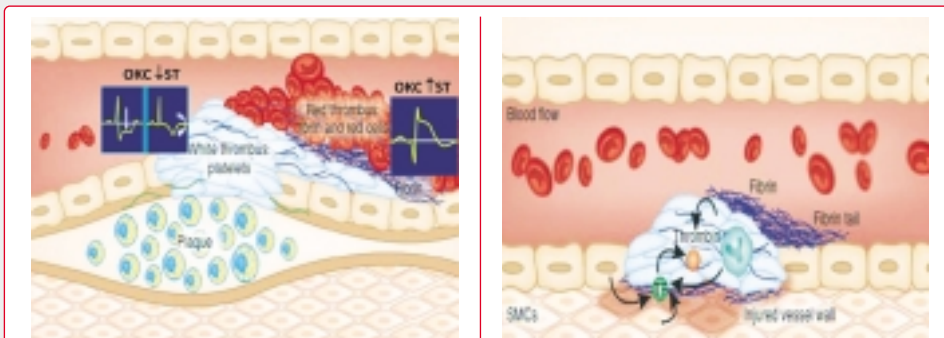
Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Несмотря на высокий уровень развития кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения во всем мире. Среди них наиболее значимое место занимает острый коронарный синдром как с подъемом сегмента ST, так и без него. В основе различных патогенетических форм ОКС лежат дисфункция эндотелия артерий, хроническое воспале-

ние и повреждение покрывки атеросклеротической бляшки, замедление кровотока, формирование внутрисосудистого тромба. В этой связи лечение и снижение риска развития тромботических осложнений ОКС является основной задачей врача в лечении данной группы пациентов. Ниже рассмотрены вопросы оптимального выбора антиагрегантной терапии у пациентов с различными формами ОКС.

Патогенез острого коронарного синдрома



Два одновременно протекающих процесса:

1. Активация тромбоцитов → тромбоцитарная «пробка».
2. Активация каскада свертывания → образование фибрина

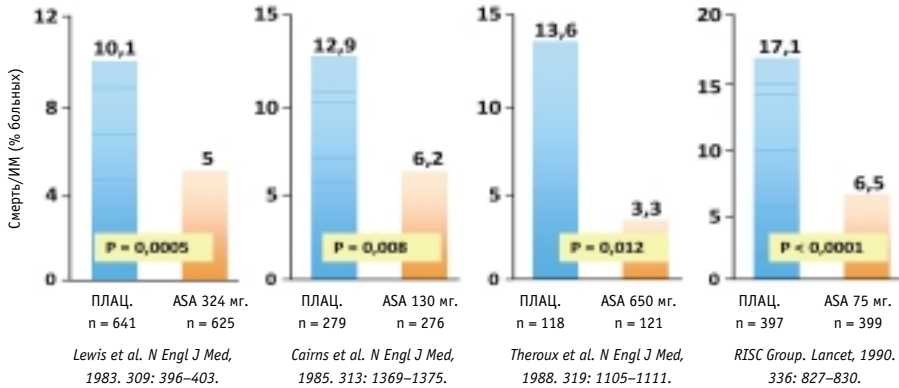
Shaun P Jackson. *Nature Medicine*, 2011. 17. 11. Doi:10.1038/nm.2515.

В соответствии с современными представлениями о патогенезе ОКС тромбообразование на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки происходит в результате активации тромбоцитов с образованием первичного тромба и одновременной активации каскада свертывания крови вследствие контакта тканевого фактора, находя-

щегося в атеросклеротической бляшке, с факторами свертывания крови. Активация каскада завершается образованием ключевого фермента свертывания крови — тромбина. Активация тромбоцитов и каскада свертывания тесно взаимосвязана, и фосфолипидная мембрана тромбоцитов служит местом сборки протромбиназного комплекса.

ОКС без стойкого подъема ST. Аспирин

Назначение аспирина при отсутствии противопоказаний показано всем больным с ОКС без подъема ST (Рекомендации ВНОК, 2001, ЕОК, 2002 и др.)

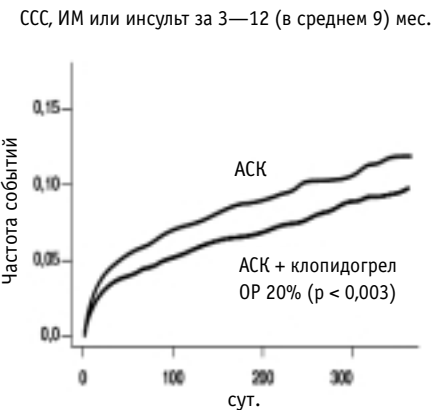


Эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных нестабильной стенокардией в отношении снижения смерти и инфаркта миокарда (ИМ) была установлена в четырех исследованиях, организованных до широкого внедрения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в практику лечения больных ОКС. Эти исследования были первыми, поэтому использованные в них дозы АСК были разными: 75, 130, 324 и 650 мг/сут. Метаанализ этих ис-

следований показал, что назначение АСК больным НС вплоть до двух лет существенно (на 46%) снижает относительный риск больших сосудистых событий, и этот эффект не зависит от дозы препарата. Результаты исследования CURRENT-OASIS 7, в которое было включено 25 086 больных ОКС с планируемым ЧКВ, также не обнаружили преимуществ высоких доз АСК (300–325 мг) перед низкими (75–100 мг).

Двойная антитромбоцитарная терапия

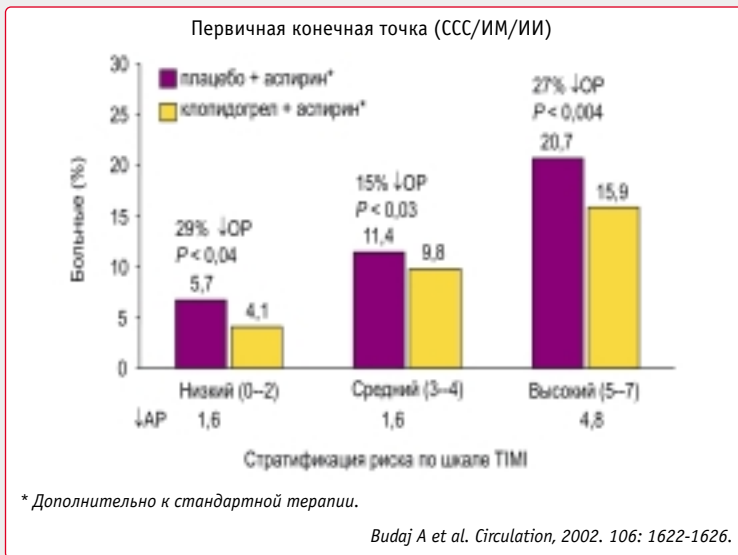
улучшает исходы у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ



The CURE Trial Investigators. N Engl J Med, 2001. 345: 494–502.

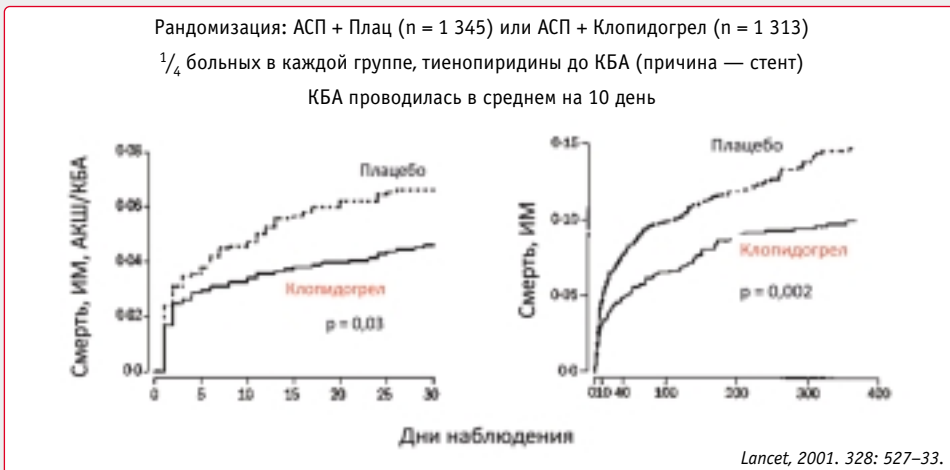
С 2001 г. после обнародования результатов исследования CURE двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая комбинацию АСК и клопидогрела, становится стандартом лечения больных ОКСбпСТ, т. к. она оказалась эффективнее монотерапии АСК в отношении рецидивирующих тромботических эпизодов.

CURE: преимущества комбинации аспирина и клопидогрела проявляются у всех больных ОКС



Анализ подгрупп больных ОКСбпСТ, включенных в исследование CURE, показал преимущества двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел) в отношении снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта у больных с разным риском развития смерти и инфаркта по классификации TIMI.

Клопидогрел уменьшает риск сердечно-сосудистых эпизодов после ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST. Исследование CURE-PCI



Клопидогрел был первым ингибитором P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, добавление которого к АСК улучшало исходы больных ОКСбпСТ, подвергнутых транслюминальной баллонной ангиопластикой и стентированию. В исследовании CURE-PCI двойная антиром-

боцитарная терапия в сравнении с монотерапией АСК у больных ОКСбпСТ способствовала снижению накопительной частоты смерти, инфаркта миокарда и потребности в повторном ЧКВ в течение первого месяца и смерти и ИМ в течение 1 года наблюдения.

Клопидогрел + аспирин vs аспирин

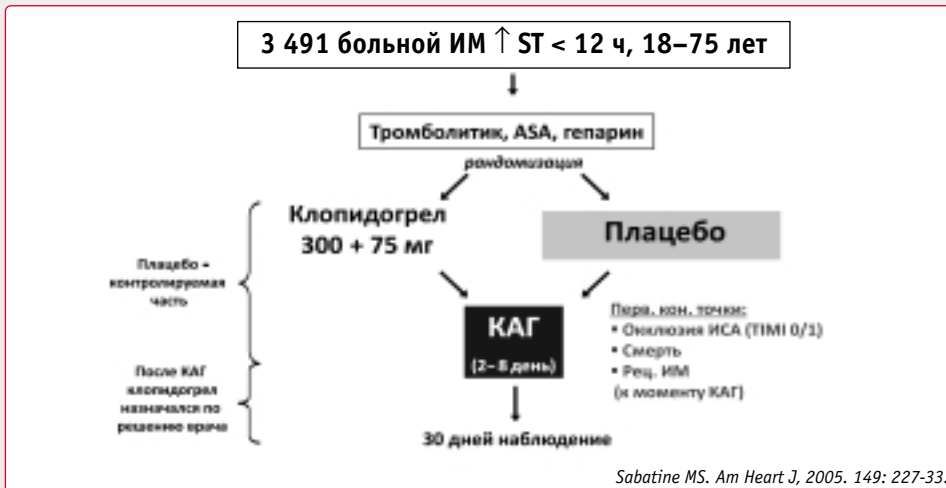
Исслед.	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная Кон (.)	ССС	Б. кровот.
			Клопидогрел + АСП / плацебо + АСП (%)		
CURE, 2001 n = 12 562	↓ST	Медикам.	ССС/ИМ/ИИ 9,3 /11,4 ↓ОР = 20%	5,1/5,5	3,7/2,7 p = 0,001
CURE-PCI n = 2 658, 2001	↓ST	ЧКВ	ССС/ИМ/РЕВАСК 4,5/6,4 ↓ОР = 30%	2,4/2,3	2,7/2,5 p = НЗ

Двойная антитромбоцитарная терапия становится стандартом лечения у больных ОКС без ↑ ST

The CURE Trial Investigators. N Engl J Med, 2001. 345: 494-502. Mehta SR et al. Lancet, 2001. 358: 527-533.

Результаты исследования CURE способствовали тому, что двойная антитромбоцитарная терапия в виде комбинации АСК и клопидогрела стала стандартом лечения больных ОКСбпST вне зависимости от выбранной стратегии лечения (консервативной или инвазивной).

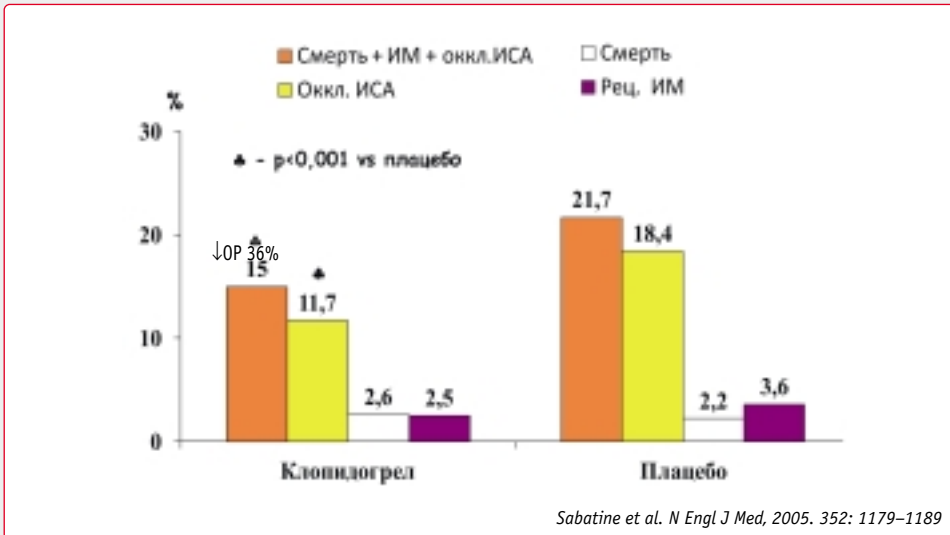
Исследование CLARITY



Обнаруженные преимущества от присоединения клопидогрела к АСК у больных нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q способствовали его изучению у больных ИМспST. Впервые в исследовании CLARITY были изучены возможные преимущества

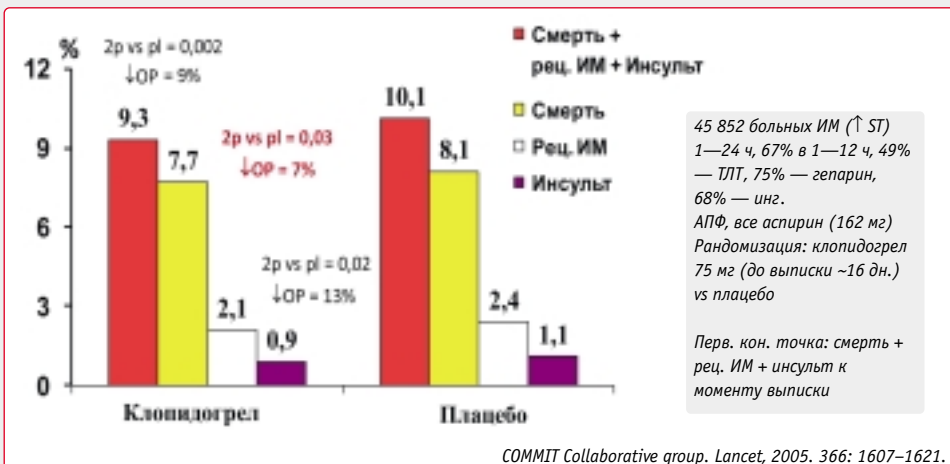
от присоединения клопидогрела к тромболитику и АСК у больных ИМспST. Ценность результатов этого небольшого исследования (n = 3 491) заключается в проведении коронароангиографического контроля на 2–8-й день после тромболиза.

Клопидогрел улучшает исходы тромболиза у больных ИМ с ≠ ST. CLARITY-TIMI 28



Оказалось, что присоединение клопидогрела к тромболитику и АСК снижает не только суммарную частоту смертей, инфарктов и окклюзий инфаркт-связанной артерии, но и отдельно частоту окклюзий инфаркт-связанной артерии.

Клопидогрел улучшает исходы у больных ИМ. COMMIT/CCS

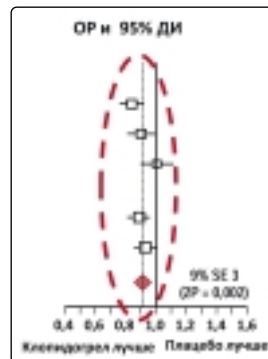


Практически одновременно с исследованием CLARITY были обнародованы результаты исследования COMMIT/CCS, в которое были включены 45 852 больных ИМ с ST. Пациенты включались в первые 24 ч от начала ИМ, 67% больных были включены в первые 12 ч, тромболизис был проведен

у 49% больных. Все пациенты получали АСК, 75% больных лечились гепарином. Назначение клопидогрела в первые 16 дней от начала симптомов в дозе 75 мг/сут достоверно снизило суммарную частоту смертей, рецидивов ИМ и инсультов.

**COMMIT-CCS: влияние клопидогрела
на ССС/ИМ/ИИ в зависимости от поступления в стационар и тромболизиса**

Время поступления от начала ИМ	Клопидогрел (22,958)	Плацебо (22,891)
0–6	776 (9,3%)	904 (10,9%)
7–12	672 (9,7%)	735 (10,7%)
13–24	666 (8,8%)	666 (8,7%)
Тромболизис		
Да	1 005 (8,8%)	1 123 (9,9%)
Нет	1 120 (9,7%)	1 188 (10,3%)
Все	2 125 (9,3%)	2 311 (10,1%)



COMMIT Collaborative group. *Lancet*, 2005. 366: 1607–1621.

Анализ подгрупп больных, включенных в исследование COMMIT-CCS, подтвердил преимущества от присоединения клопидогрела в подгруппах с разной длительностью клинических симптомов ИМ до начала лечения, а также в подгруппах с проведенным тромболизисом и без него. Резуль-

таты этих двух исследований способствовали тому, что в рекомендациях по лечению больных ИМснСТ клопидогрел был добавлен к АСК у больных, подвергаемых тромболизису, а также у пациентов, кому перфузионная терапия не проводилась.

Тенденции и проблемы последних лет

1. Понимание общности патогенеза ОКС без и с подъемом ST.
2. ЧКВ становится основным способом лечения больных с ОКС высокого риска.
3. В исследования с новыми антитромботическими препаратами включаются пациенты с любым ОКС и планируемым ЧКВ.
4. Появились новые ингибиторы P_2Y_{12} -рецепторов (празугрел, тикагрелор).
5. Впервые появились доказательства тому, что присоединение малой дозы ривароксабана (2,5 мг x 2 раза в день) к аспирину и клопидогрелу может улучшить исходы больных ОКС.
6. Позволит ли появление стентов нового поколения укоротить длительность двойной антитромботической терапии после ЧКВ?
7. Каков оптимальный состав антитромботической терапии у пациентов ОКС и подвергнутых ЧКВ и одновременно нуждающихся в приеме пероральных антикоагулянтов?

**Немедленное ЧКВ улучшает исходы
у больных с ОКС без ↑ ST. Метаанализ (FRISC-2, ICTUS, RITA-3)**

5 лет наблюдения.
Выявлены независимые факторы риска ССС и ИМ:
возраст, СД, ИМ в анамнезе, ↓ ST, АГ, 35 кг/м² < ИМТ < 25
кг/м², стратегия лечения.

	Абсолютное ↓ ССС + ИМ при срочном ЧКВ vs планового ЧКВ	
	Низкий — средний риск	Высокий риск
Больные ОКС без ↓ ST	2,0—3,8%	11,1%

Fox et al., JACC, 2010. 55: 2435–45.

Доказательством тому, что немедленное ЧКВ улучшает исходы у больных ОКСбпST, послужил метаанализ трех исследований: FRISC-2, ICTUS и RITA-3. Наблюдение за пациентами, вошедшими в эти исследования, в течение 5 лет позволило выявить независимые факторы риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ, среди которых оказалась и стратегия лечения. У больных ОКСбпST абсолютное снижение частоты ССС и ИМ при срочном ЧКВ по сравнению с плановым составило 11,1%.

Показания к КАГ и ЧКВ у больных ОКС без ↑ ST на ЭКГ

Рекомендация	Класс	Уровень
Срочная КАГ (<2 ч) больным с очень высоким риском ишемии (рефрактерная стенокардия, СН, шок, жизнеугрожающие желудочковые аритмии, нестабильная гемодинамика)	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) при наличии ≥1 первичного критерия высокого риска	I	A
Инвазивная стратегия (<72 ч) при наличии ≥ 1 критерия высокого риска или рецидива симптомов	I	A
У больных низкого риска без рецидива симптомов рекомендуется верификация ишемии до КАГ	I	A
Выбор между ЧКВ/множ. ЧКВ/АКШ на основе клиники, сопутствующих заболеваний, КАГ (индекс SYNTAX)	I	C
У больных ОКС при ЧКВ значимых стенозов рекомендуются стенты нового поколения	I	A

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu278. Windecker S et al. 2014. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal, 2014. 35: 2541–2619.

Необходимость проведения срочной КАГ и ЧКВ у больных ОКСбпST высокого риска отражена в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2014 г. Выделены первичные и вторичные критерии высокого риска. Первичные критерии высокого риска: 1. Значимое повышение или снижение Tn. 2. Динамика ST или T (симптомная или немая). 3. Сумма баллов по шкале GRACE >140. Вторичные критерии высокого риска: 1. СД. 2. СКФ <60 мл/мин/1,73 м². 3. ФВ <40%. 4. Ранняя постинфарктная стенокардия. 5. Недавнее ЧКВ. 6. АКШ в анамнезе. 7. Средне-высокий риск по шкале GRACE.

Ингибиторы P₂U₁₂-рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Празугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиримидин
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимо	Необратимо	Обратимо
Метаболизм в печени	Пролекарство 2 превращения в печени	Пролекарство 1 превращения в печени	Активное лекарство
Начало действия (подавление АТ на 50%)	2—4 ч	30 мин	30 мин
Длительность эффекта	3—10 дней	5—10 дней	3—4 дня
Прекращение действия	Медленно	Медленно	Быстрее
Прекращение приема перед операцией	5 дней	7 дней	5 дней
Лекарственная форма, кратность приема	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 1 раз в день	Таблетки, 2 раза в день
Клинический эффект vs клопидогрел		Эффективнее, но не у всех	Эффективнее

ОКС — инвазивная стратегия. Новые ингибиторы P₂U₁₂ + аспирин vs клопидогрел (300 + 75 мг) + аспирин

Исслед.	Новая комбинация	Тип ОКС	Стратег. лечения	Первичная КТ	ССС	Б. кровот.
CURRENT OASIS 7 [1] 2010 n = 25 086	Клопидогрел 600 + 150 (7 дн) → 75 мг	↓ ST — 63% ↑ ST — 37%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 4,2/4,4 ↓ОР = 14% Тромбоз стента ↓ОР = 31%	2,1/2,2	2,5/2,0, p = 0,01
TRITON TIMI28 [2] 2007 n = 13 608	Празугрел 60 + 10 мг	↓ ST -- 74% ↑ ST -- 26%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,9/12,1 ↓ОР = 27% Тромбоз стента 1,1 /2,4, p < 0,001	2,1/2,4	2,4/1,8, p = 0,03 При АКШ 13,4/3,2, p < 0,001
PLATO* 2009 n = 18 624 [3]	Тикагрелор* 180 мг + 90 мг x 2 p	↓ ST -- 59% ↑ ST -- 38%	ЧКВ	ССС/ИМ/ИИ 9,8/11,7, p = 0,001 ↓ОР = 16%	4,0/5,0 p = 0,001	11,6/11,2 — все 4,5/3,8 p = 0,03 — без АКШ

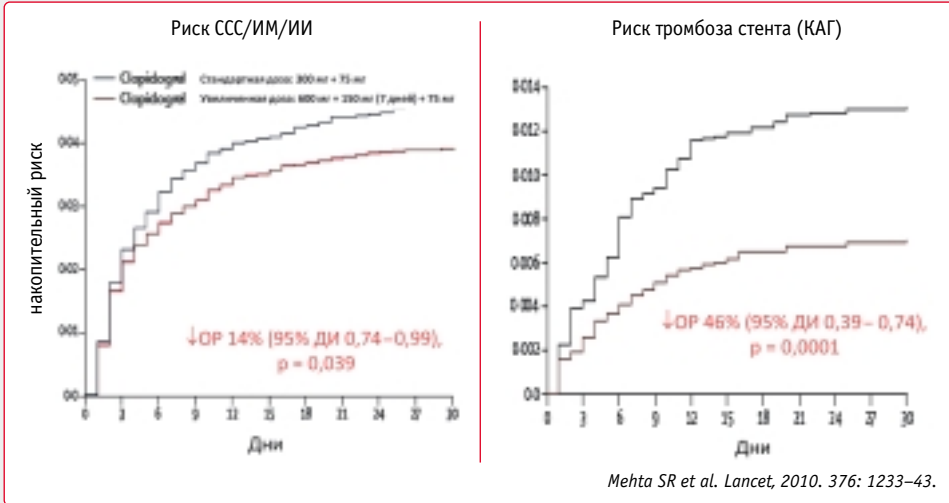
* Допустимая доза клопидогрела (300–600) + 75 мг. Доза клопидогрела 600 мг не зарегистрирована в РФ.

1. Mehta SH et al. Lancet 2010; 376: 1233–43.
2. Wiviott SD et al. N Engl J Med, 2007. 357: 2001–15.
3. Wallentin L, et al. N Engl J Med., 2009. 361: 1045–1057.

Исследования последних лет, посвященные изучению эффективности более высоких доз клопидогрела и новых антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС, характеризуются общими чертами:

- 1) включением больных с любым ОКС и высоким риском развития смерти и ИМ,
- 2) использованием инвазивной стратегии лечения в виде ЧКВ

CURRENT-OASIS 7. Двойная доза против стандартной дозы клопидогрела у больных ОКС, перенесших ЧКВ



Увеличение нагрузочной дозы клопидогрела до 600 мг (доза клопидогрела 600 мг не зарегистрирована на территории РФ), а ежедневной в течение первой недели после ЧКВ до 150 мг способствовало снижению относительного риска ССС/ИМ/ИИ на 14%, а тромбозов стентов на 46% в течение 1-го месяца после ЧКВ.

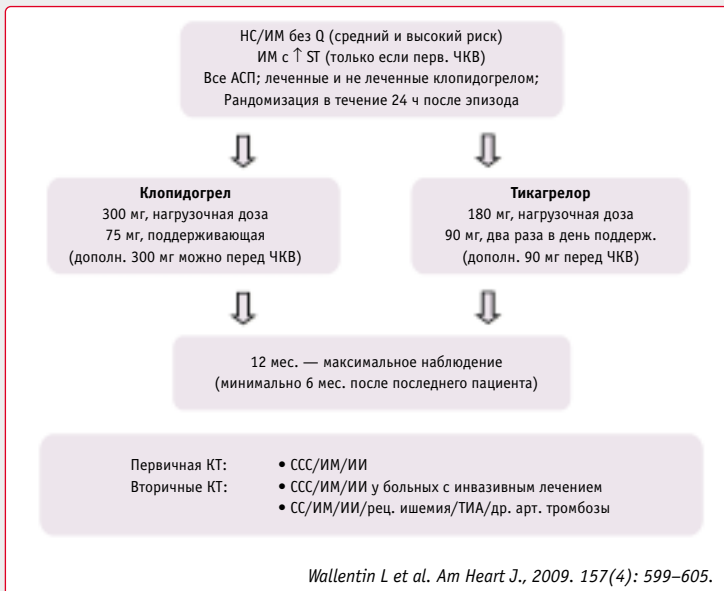
CURRENT-OASIS 7. ССС/инфаркт/инсульт у больных с различным ОКС. Анализ подгрупп

	2N	Event (%)		HR (95% CI)	p	Clopidogrel dose comparison	
		Double dose	Standard dose			p	p for interaction
Overall	17263	330 (3.9)	392 (4.5)	0.86 (0.74-0.99)	0.039		
UA/NSTEMI	10899	196 (3.6)	232 (4.2)	0.87 (0.72-1.06)	0.167		
STEMI	6364	134 (4.2)	160 (5.0)	0.83 (0.66-1.05)	0.117		0,817

Mehta SR et al. Lancet, 2010. 376: 1233–43.

Снижение относительного риска ССС/ИМ/ИИ отмечалось в равной степени у больных ОКС с подъемом и без подъема ST на ЭКГ.

PLATO. Дизайн исследования



Новый ингибитор P₂Y₁₂ рецепторов — тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг х 2 раза в сутки) сравнился с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг/сут) у больных ОКСбпСТ высокого риска и больных ОКСспСТ. Больным с риском ЧКВ разрешалось по решению врача добавить перед процедурой дополнительно 300 мг клопидогрела. Длительность наблюдения составила 12 мес. (медиана приема изучаемых препаратов 9 мес.).

Критерии включения и невключения в исследование PLATO

Критерии включения

Ишемические симптомы длительностью ≥10 мин в покое в предшествующие 24 ч и возраст ≥18 лет при наличии одного из перечисленных ниже факторов:

- Отсутствие стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ + как минимум два из перечисленных ниже признаков:
 - депрессии или переходящие подъемы сегмента ST ≥1 мм в 2 и более смежных отведениях;
 - уровень тропонина или МВ КФК превышает верхнюю границу нормы;
 - одно из следующего: возраст ≥60 лет; инфаркт миокарда или операция коронарного шунтирования в анамнезе; коронарная болезнь сердца со стенозом ≥50% в 2 и более сосудах; инсульт, транзиторная ишемическая атака, каротидный стеноз ≥50% или церебральная ревааскуляризация в анамнезе; сахарный диабет; периферический атеросклероз; скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин.
- Стойкие подъемы сегмента ST ≥1 мм в ≥2 смежных отведениях или острая блокада левой ножки пучка Гиса + планируемое первичное ЧКВ

Основные критерии невключения*

Невозможность отменить пероральные антикоагулянты

- Тромболитическая терапия: планируемая или проведенная в предшествующие 24 ч
- Повышенный риск осложнений, связанных с брадикардией (например, известный синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени или документированная потеря сознания в анамнезе, возможно, связанная с брадикардией, если не установлен водитель ритма сердца)
- ОКС как острое осложнение чрескожного коронарного вмешательства
- Диализ
- Беременность или лактация
- Продолжение использования сильных ингибиторов СYP3A, субстратов СYP3A с узким терапевтическим индексом (хинидин, циклоспорин) или сильных индукторов СYP3A (рифампицин, фенитоин, карбамазепин)

* Большинство перечисленных критериев не являются официальными противопоказаниями к применению тикагрелора, однако данные об эффектах его использования у подобных больных крайне скудны или отсутствуют.

Wallentin L et al. Am Heart J., 2009. 157(4): 599–605.

Критерии включения и невключения в исследование PLATO представлены на рисунке. Следует подчеркнуть, что в исследование не включали больных, принимающих пероральные антикоагулянты, а также больных, подвергаемых тромболитизу.

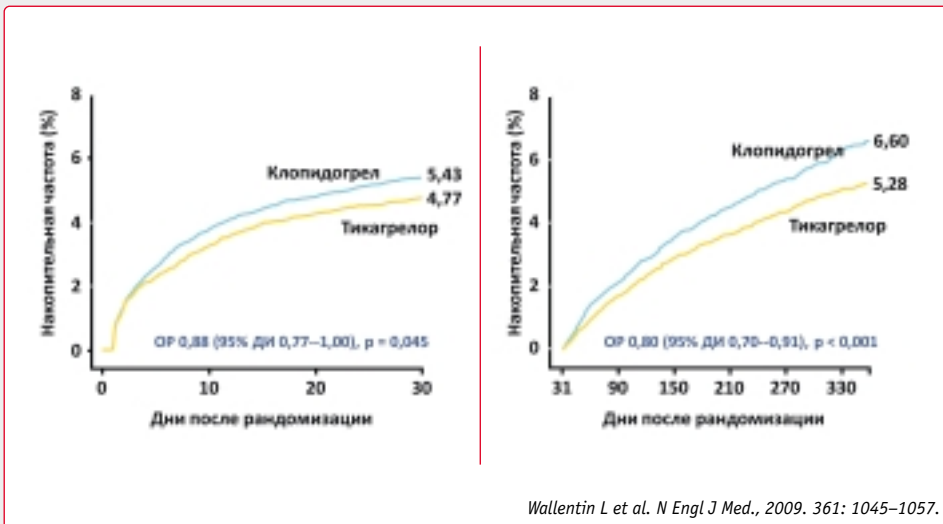
PLATO: характеристика больных

	Тикагрелор (n = 9 333)	Клопидогрел (n = 9 291)
Медиана возраста, лет	62,0	62,0
Возраст ≥ 75 лет, n (%)	1 396 (15,0)	1 482 (16,0)
Женщины, n (%)	2 655 (28,4)	2 633 (28,3)
<i>Сердечно-сосудистые факторы риска, n (%)</i>		
привычное курение	3 360 (36,0)	3 318 (35,7)
артериальная гипертензия	6 139 (65,8)	6 044 (65,1)
дислипидемия	4 347 (46,6)	4 342 (46,7)
сахарный диабет	2 326 (24,9)	2 336 (25,1)
<i>В анамнезе, n (%)</i>		
инфаркт миокарда	1 900 (20,4)	1 924 (20,7)
чрескожное коронарное вмешательство	1 272 (13,6)	1 220 (13,1)
аортокоронарное шунтирование	532 (5,7)	574 (6,2)
<i>На ЭКГ при включении в исследование, n (%)</i>		
подъем сегмента ST, стойкий	3 497 (37,5)	3 511 (37,8)
депрессия сегмента ST	4 730 (50,7)	4 756 (51,2)
инверсия зубца T	2 970 (31,8)	2 975 (32,0)
Положительные результаты тропонина I, n (%)	7 965 (85,3)	7 999 (86,0)

Wallentin L et al. *N Engl J Med.*, 2009. 361: 1045–1057.

Как видно из таблицы, больные, вошедшие в исследование PLATO, соответствовали больным ОКС среднего и высокого риска, поэтому и результаты исследования следует относить именно к этим категориям больных ОКС.

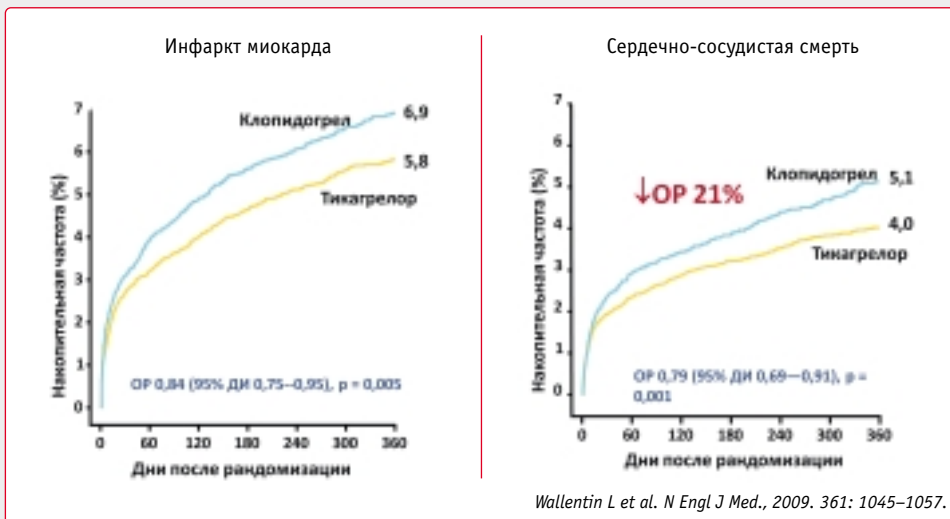
Первичная конечная точка (ССС + ИМ + ИИ)



Wallentin L et al. *N Engl J Med.*, 2009. 361: 1045–1057.

Накопительная частота ССС/ИМ/ИИ оказалась меньше у больных, получавших тикагрелор как в первые 30 дней, так и в течение 1 года наблюдения.

Вторичные конечные точки эффективности



Wallentin L et al. N Engl J Med., 2009. 361: 1045–1057.

Тикагрелор оказался на 16% эффективнее клопидогрела в отношении снижения относительного риска первичной конечной точки, представляющей собой суммарную частоту инфаркта миокар-

да, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Преимущества тикагрелора сохранялись и при отдельном рассмотрении составляющих конечной точки: сердечно-сосудистой и общей смертности.

Побочные эффекты тикагрелора. По результатам PLATO

Побочное действие	Тикагрелор	Клопидогрел	p	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	<0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней. Чаще у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бронхиальной астмой.
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	<0,001	Тикагрелор не принимать при наличии связи одышки с тикагрелором
Синкопальные эпизоды, n (%)	100 (1,1)	76 (0,8)	0,08	Мало опыта. Тикагрелор использовать с осторожностью: у пациентов с риском брадикардии (СССУ без ЭКС, с А-В, блокада II–III, брадисинкопами) одновременно с препаратами ↓ ЧСС
Брадикардия, n (%)	409 (4,4)	372 (4,0)	0,21	
Δ% ↑ креатинина через 1 мес. (M ± SD)	10 ± 22	8 ± 21	<0,001	У 25,5% больных креатинин ↑ >30%, креатинина >50% чаще у пациентов >75 лет, при тяжелой ХПН, при приеме АРА. Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов >75 лет, при тяжелой ХПН, при приеме АРА
Δ% ↑ креатинина через 12 мес. (M ± SD)	11 ± 22	9 ± 22	<0,001	
Δ% ↑ креатинина через 1 мес. после прекращения	10 ± 22	10 ± 22	0,59	Мочевая кислота ↑ у 22% пациентов. Побочные явления, связанные с гиперурикемией, у 0,5%
Δ% ↑ МК через 1 мес. (M ± SD)	14 ± 46	7 ± 44	<0,001	
Δ% ↑ МК через 12 мес. (M ± SD)	15 ± 52	7 ± 31	<0,001	Подагрический артрит — 0,2% (не связанный с приемом препарата). Тикагрелор использовать с осторожностью у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. Избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией
Δ% ↑ МК через 1 мес. после прекращения (M ± SD)	7 ± 43	8 ± 48	0,56	

Wallentin L et al. N Engl J Med, 2009. 361: 1045–1057.

Помимо увеличения частоты малых и крупных (не связанных с АКШ) кровотечений, в группе тикагрелора чаще отмечались следующие побочные эффекты: одышка (без признаков бронхоспазма), брадикардия и повышение уровня мочевой кислоты.

Блокаторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

1. Наибольшие преимущества блокаторов IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов были обнаружены в «доклопидогреловую» эру.
2. Дополнительная польза от блокаторов GP IIb/IIIa на фоне приема насыщающей дозы клопидогрела отмечается у больных ОКСбпСТ высокого риска (с положительным тропонином), подвергаемых ЧКВ.
3. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом не зависели от назначения IIb/IIIa-ингибиторов во время ЧКВ.
4. Преимущества празугрела перед клопидогрелом не зависели от назначения IIb/IIIa-ингибиторов во время ЧКВ

Рекомендации ЕОК-2015 по применению антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС ↓ ST (1)

Пероральная антитромбоцитарная терапия	Класс	Уровень
Аспирин показан всем при отсутствии противопоказаний в нагрузочной дозе 150—300 мг у не принимавших препарат ранее и в поддерживающей дозе 75—100 мг независимо от стратегии лечения	I	A
Ингибитор P ₂ Y ₁₂ -рецептора рекомендован в добавление к аспирину на протяжении 12 мес., несмотря на имеющиеся противопоказания в виде повышенного риска кровотечений. Возможные варианты:	I	A
Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг х 2 раза) при отсутствии противопоказаний рекомендован всем больным средне-высокого риска развития ишемических событий (с повышенным тропонином), несмотря на использование клопидогрела на начальном этапе лечения	I	B
Празугрел (нагрузочная доза 60 мг, поддерживающая 10 мг) рекомендован больным, предварительно не получавшим ингибитор P ₂ Y ₁₂ -рецепторов, с известной коронарной анатомией и планируемым ЧКВ	I	B
Клопидогрел (нагрузочная доза 300—600 мг, поддерживающая 75 мг) рекомендован больным, которые не могут получить тикагрелор или празугрел	I	B

European Heart Journal, 2015 doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

**Рекомендации ЕОК-2015 по применению
антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС ↓ ST (2)**

Ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов	Класс	Уровень
Ингибиторы IIb/IIIa следует использовать как спасительное средство или при тромботических осложнениях ЧКВ	IIa	C
Ингибиторы IIb/IIIa не рекомендуется назначать до получения результатов КАГ	III	A

European Heart Journal, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

**Рекомендации ЕОК-2012
по применению антитромбоцитарных препаратов у больных ИМ ↑ ST (1)**

Первичное ЧКВ у больных ОКС с ↑ ST

Пероральные антитромбоцитарные препараты	Класс	Уровень
Аспирин рег ос или в/в (когда больной не может глотать)	I	B
Блокатор P ₂ Y ₁₂ -рецептора:	I	A
Празугрел (для тех, кто не принимал клопидогрел, не переносил ИИ/ТИА, моложе 75 лет)	I	B
Тикагрелор	I	B
Клопидогрел, когда празугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны	I	C

Тромболизис и без реперфузии

Пероральные антитромбоцитарные препараты	Класс	Уровень
Аспирин рег ос или в/в (когда больной не может глотать)	I	B
Блокатор P ₂ Y ₁₂ -рецептора:	I	A
Клопидогрел	I	C

Steg PG. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 2012. 33: 2569–2619.

**Рекомендации ЕОК-2012 по применению
антитромбоцитарных препаратов у больных ИМ ↑ ST (2)**

Блокаторы IIb/IIIa	Класс	Уровень
Блокаторы IIb/IIIa следует рассмотреть как спасительную терапию в случае обнаружения на КАГ массивного тромбоза, замедления кровотока или феномена «po reflow» или в случае тромботических осложнений	IIa	C
Рутинное введение блокаторов IIb/IIIa в добавление к первичной ЧКВ вместе с НФГ может быть рассмотрено у больных без противопоказаний	IIb	B
Введение блокаторов IIb/IIIa может быть начато у больных высокого риска по дороге в КАГ-лабораторию	IIb	B
<i>Препараты</i>		
Абциксимаб		A
Эптифибатид (двойной болюс)		B
Тирофибан (болюс — высокая доза)		B

Steg PG. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 2012. 33: 2569–2619.

Высокая частота ишемических событий у больных ОКС, получающих ДАТТ

CURE [1]	Клопидогрел	9,3%
TRITON –TIMI 38 [2]	Клопидогрел	12,1%
	Празугрел	9,9%
PLATO [3]	Клопидогрел	11,7%
	Тикагрелор	9,8%

Датский регистр «Тромбоз стентов» [4]
458 тромбозов у 22 000 пациентов (2%)
70% больных получали ДАТТ

1. CURE Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2001. 345: 494–502.
2. Wiviott SD et al. *N Engl J Med*, 2007. 357: 2001–15.
3. Wallentin L et al. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1045–1057.
4. Jochem W. van Werkum et al. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(16): 1399–1409.

У больных ОКС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, частота ишемических событий (ССС/ИМ/ИИ) остается достаточно высокой (около 10% в год). При этом частота тромбозов

стентов не превышает 2%, т. е. у больных, переживших ОКС, достаточно часто встречаются ишемические события в других сосудистых бассейнах (не в бассейне симптом-связанной артерии).

Генерация тромбина у больных ОКС

Подгруппы	При поступлении F ₁₊₂ , нмоль/л	Через 6 мес. F ₁₊₂ , нмоль/л
НС (n = 80)	1,08* (0,90—1,23)	
С событиями (n = 23)	1,05 (0,68—1,43)	
Без событий (n = 57)	1,07 (0,88—1,13)	1,26 (1,07—1,46)
Инфаркт миокарда (n = 32)	1,27* (0,85—1,75)	
с событиями (n = 9)	1,44 (0,34—2,58)	
БЕЗ событий (n = 23)	1,29 (0,72—1,75)	1,22 (0,71—1,67)
Стабильная стенокардия (n = 37)	0,78 (0,59—1,01)	

*p < 0,0001 по сравнению со стабильной стенокардией.

У больных ОКС F₁₊₂ — маркер генерации тромбина выше, чем у больных стабильной стенокардией. Повышение F₁₊₂ сохраняется до 6 мес. у больных ОКС, переживших этот период без повторных событий

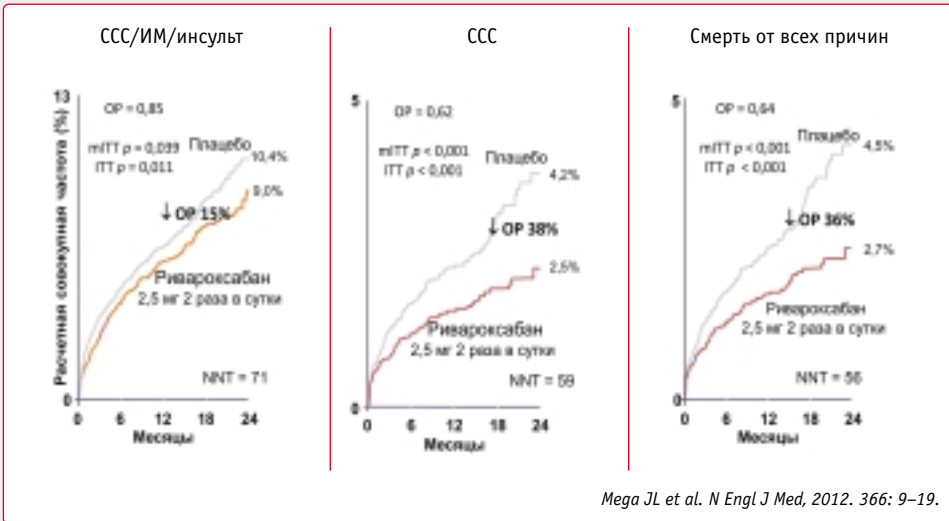
Merlini PA et al. *Circulation*, 1994. 90: 61–68

Улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию процесса атеротромбоза, а активация системы свертывания крови сохраняется длительно и отражает т. н. «бремя атеротромбоза» и обосновывает усиление двойной антитромбоцитарной терапии антикоагулянтом.

Улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию процесса атеротромбоза, а активация системы свертывания крови сохраняется длительно и отражает т. н. «бремя атеротромбоза» и обосновывает усиление двойной антитромбоцитарной терапии антикоагулянтом.

ATLAS ACS 2 TIMI 51: составляющие первичной КТ.

Ривароксабан 2,5 мг x 2 раза в сутки, принимавшие аспирин + тиенопирин



По данным исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51, присоединение ривароксабана в дозе 2,5 мг x 2 раза в сутки к АСК и клопидогрелу снижает относительный риск ССС/ИМ/ИИ на 15%, ССС на 38% и смерти от всех причин на 36%.

ATLAS ACS 2 TIMI 51: кровотечения.
Вся популяция аспирина и аспирина + тиаенопиридина

Кровотечения	Ривароксабан 2,5 мг x 2 р в день n = 5 114	Плацебо n = 5113	P
Большие (TIMI), не связанные с АКШ	65 (1,8%)	19 (0,6%)	<0,001
Малые (TIMI)	32 (0,9%)	20 (0,5%)	0,09
Внутричерепные	14 (0,4%)	5 (0,2%)	0,04
Фатальные	6 (0,1%)	9 (0,2%)	0,45

Mega JL et al. NEJM, 2012. 366: 9–19.

Однако это сопровождается повышением риска кровотечений.

Ривароксабан 2,5 мг x 2 р в добавление к ДАТТ у больных, переживших ОКС: анализ подгрупп*

Подгруппа	Первичная конечная точка ССС/ИМ/ИИ	ССС	Эффективность: предотвращенные ССС (не от кровот.), ИМ, ИИ Безопасность: фатальные кровот., симп. В/Ч кровот.
Все больные	ОР 0,84 ДИ (0,72—0,97) ↓АР — 1,6%, NNT — 63	ОР 0,66 ДИ (0,51—0,86) ↓АР — 1,6%, NNT — 63	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,81 ДИ (0,69—0,94) ↓АР — 1,8%, NNT — 56	ОР 0,63 ДИ (0,48—0,82) ↓АР — 1,5%, NNT — 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с ↑ маркерами некроза и без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,80 ДИ (0,68—0,94) ↓АР — 2,1%, NNT — 48	ОР 0,55 ДИ (0,41—0,74) ↓АР — 2%, NNT — 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

* Адаптировано из EMA/CHMP/794349/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Xarelto Assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500144718.pdf. Дата доступа 27.10.2015.

Ривароксабан — первый пероральный АКГ, для которого удалось найти дозу (2,5 мг x 2 р), присоединение которой к комбинации АСК и клопидогрела у больных ИМ без инсульта в

анамнезе и с низким риском кровотечений снижает частоту ишемических событий и смерти при приемлемом риске кровотечений.

Рекомендации ЕОК

Европейские рекомендации по лечению ИМ с \uparrow ST, 2012 г.¹

Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (may be considered) у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел (IIb B)

Европейские рекомендации по реваскуляризации, 2014 г.²

Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено (may be considered) у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих аспирин и клопидогрел (IIb B)

Европейские рекомендации по лечению ОКС без \uparrow ST, 2015 г.³

Больным ОКСбпST, получающим аспирин и клопидогрел, с низким риском кровотечения и без инсульта или ТИА в анамнезе, после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг x 2 раза в день на срок до 1 года (IIb B).

¹ Steg PG et al. *European Heart Journal*, 2012. 33: 2569–2619.

² Windecker S et al. *European Heart Journal*, 2014. 35: 2541–2619.

³ Roffi M et al. *European Heart Journal*, 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

Каким больным ОКС предпочтительнее назначить клопидогрел (1)

ОКС без \uparrow ST с низким риском неблагоприятных исходов
(не соответствующие критериям PLATO)

ОКС с \uparrow ST, если реперфузия проводится с помощью
тромболитической терапии

ОКС с \uparrow ST, если реперфузия не проводилась

Каким больным ОКС предпочтительнее назначить клопидогрел (2)

ОСОБЫЕ СЛУЧАИ

ОКС + показания к длительному приему антикоагулянтов (ФП, ВТЭО, протезы клапанов, АФС) в составе двойной и тройной антитромботической терапии

При непереносимости аспирина в качестве монотерапии или комбинации с антикоагулянтом

В составе ДАТТ при лечении ривароксабаном (2,5 мг x 2 p) у больных, переживших ОКС

При наличии специфических побочных эффектов (одышка) тикагрелора

Финансовые соображения

Плановые ЧКВ у больных стабильной ИБС

Антитромботическая терапия ОКС

1. Аспирин обязателен

2. Эффективные антикоагулянты в остром периоде:

- Фондапаринукс
- Эноксапарин
- НФГ
- Бивалирудин

3. Блокаторы P₂Y₁₂:

- Тикагрелор
- Празугрел
- Клопидогрел

4. Блокаторы GP IIb/IIIa

(при ЧКВ у больных высокого риска)

- Абциксимаб
- Тирофибан *
- Эптифибатид
- Монофрам *

5. Ворапаксар * + аспирин + клопидогрел?

6. Ривароксабан + аспирин + клопидогрел

* Не зарегистрирован в РФ.

Антитромботическая терапия ОКС на современном этапе требует одновременного назначения нескольких антитромботических препаратов. В ряде случаев их число может достигать 4 или 5. При этом с точки зрения медицины доказательств изучены ограниченные комбинации, и остается много вопросов, касающихся безопасности их применения. Врачу при выборе оптимальной комбинации антитромботических препаратов у больного ОКС сле-

дует принимать во внимание прежде всего эффективность препарата в профилактике тромбоза, риск кровотечений у больного, наличие сопутствующей патологии, требующей постоянного приема антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, венозные тромбозы, протезированные клапаны сердца и т. п.), собственные знания и опыт по использованию конкретного лекарства и, конечно, здравый смысл.



Дискуссия

РЕЗЮМЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ, ПОСВЯЩЕННОГО ОБСУЖДЕНИЮ ЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА РИВАРОКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Экспертный совет: д.м.н., профессор **М.Я. РУДА**¹ (председатель), д.м.н., профессор **А.Л. СЫРКИН**², д.м.н., профессор **Е.П. ПАНЧЕНКО**¹, профессор **И.С. ЯВЕЛОВ**¹, д.м.н., профессор **О.В. АВЕРКОВ**³, д.м.н. **Р.М. ШАХНОВИЧ**¹, д.м.н. **А.Л. КОМАРОВ**¹

Несмотря на широкое внедрение ранних чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и применение новых мощных антитромбоцитарных препаратов для лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) высокого риска, частота рецидивов ишемических событий, связанных с атеротромбозом, остается достаточно высокой. В исследовании CURE [1] среди больных ОКС без подъема ST, получавших аспирин и клопидогрел, частота инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (ИИ) и сердечно-сосудистой смерти (ССС) в течение 12 мес. наблюдения составила 9,3%, а в исследовании PLATO [2] в группе больных ОКС высокого риска, получавших новый ингибитор P₂Y₁₂ — тикагрелор, — 9,8%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, лечение, ривароксабан, совет экспертов

Проспективное исследование PROSPECT [3], посвященное наблюдению за естественным течением атеросклероза на протяжении 3 лет у 697 пациентов, переживших ОКС и ЧКВ, показало, что сердечно-сосудистые исходы на протяжении трех лет наблюдения в равной степени связаны как со стенозами коронарных артерий, подвергнутых ЧКВ, так и с поражениями другой локализации.

Современные представления о патогенезе ОКС предусматривают наличие у больных атеросклеротической бляшки и тромба, прикрывающего ее поврежденную покрывку. В тром-

бообразовании участвуют не только тромбоциты, но и система свертывания крови, активация которой приводит к генерации ключевого фермента свертывания — тромбина. Тромбин превращает фибриноген в фибрин, который формирует основу тромба. Генерация тромбина происходит в результате сборки протромбиназного комплекса на фосфолипидной мембране тромбоцитов. Пусковым моментом в активации каскада свертывания является контакт тканевого фактора, находящегося в атеросклеротической бляшке, с факторами свертывания в кровотоке. Исследование Merlini и соавт., 1994 [4], свидетельствует о том, что лабораторные маркеры активации свертывания крови сохраняются повышенными у больных, переживших ОКС, как минимум в те-

¹ Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

² Первый МГМУ им И.М. Сеченова МЗ РФ.

³ ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», кафедра терапии ФПК МР РУДН.

чение полугода, что существенно превышает длительность клинических симптомов ОКС. В острую фазу ОКС применение парентеральных антикоагулянтов стало стандартом, так как оно улучшает исходы больных, более того, продление лечения дальтепарином улучшало исходы больных с нестабильной стенокардией в первые 45 дней (Husted и соавт., 2002) [5].

Серия исследований с варфарином у больных, переживших ОКС (APRICOT-2, OASIS, ASPECT-2, WARIS II и др.), проведенная в 80–90-е годы прошлого столетия, была объединена в метаанализ (Rothberg и соавт., 2005) [6], который показал, что комбинация варфарина с аспирином в сравнении с монотерапией аспирином снижает риск ИМ на 44%, ИИ на 54%, но не оказывает достоверного влияния на показатели смертности, что было связано с увеличением ОР кровотечений в группе варфарина в 2,5 раза. Из-за возникавших кровотечений больные часто прекращали прием варфарина, а кроме того, нуждались в частом лабораторном контроле и имели ограничения в пищевых продуктах. Следует подчеркнуть, что исследования с варфарином были выполнены до получения доказательств эффективности двойной антитромбоцитарной терапии и ранней инвазивной стратегии (ЧКВ) у больных ОКС. Данные регистров, посвященных больным ФП (Hansen и соавт., 2010) [7], указывают, что тройная терапия, включающая аспирин, клопидогрел и варфарин, в 3,7 раза увеличивает риск кровотечений.

Появление новых пероральных антикоагулянтов (НПАКГ), потенциально более удобных в применении и безопасных в отношении риска внутримозговых кровотечений, оживило интерес к использованию антикоагулянтов в длительном лечении больных, переживших ОКС. На сегодняшний день известны результаты 6 исследований с пятью НПАКГ. Результаты исследований с дабигатраном (REDEEM), апиксабаном (APRAISE-2) и дарексабаном (RUBY-1)

оказались негативными из-за недопустимого увеличения риска кровотечений, что, возможно, было связано с неудачным выбором доз препаратов. Исследование с ксимелагатраном (ESTEEM) имело позитивный результат, однако препарат был отозван с рынка из-за летальных случаев, связанных с его токсическим влиянием на печень.

Два исследования были выполнены с ривароксабаном: ATLAS ACS TIMI 46 (Mega и соавт., 2009) [8] — исследование 2-й фазы, результаты которого обнаружили дозозависимое увеличение частоты кровотечений и позволили на основе анализа эффективности и безопасности отобрать две дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг дважды в день) для дальнейшего изучения у больных ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 (Mega и соавт., 2012) [9].

В исследование ATLAS ACS 2 TIMI 51 включали больных с ОКС (ИМ с подъемом и без подъема ST и нестабильная стенокардия). При этом больные НС должны были иметь 1 дополнительный критерий включения (депрессия ST на ЭКГ >1 мм или риск смерти и ИМ по шкале TIMI \geq 4 баллов. Для больных в возрасте от 18 до 54 лет было обязательным наличие сахарного диабета (СД) или перенесенного ИМ.

Критериями исключения были следующие состояния: продолжающееся внутреннее кровотечение или кровотечение из некомпрессируемого места, геморрагический диатез в предшествующие 30 дней. Количество тромбоцитов <90 000/1 мкл, наличие внутримозгового кровотечения в анамнезе, большая операция, биопсия паренхиматозного органа или серьезная травма (включая травму головы) в предшествующие 30 дней, желудочно-кишечное кровотечение, имеющее клиническое значение, в предшествующий год. Значения МНО, превышающие 1,5 к моменту скрининга. Применение абсиксимаба в предшествующие 8 ч, эпitifибатида/тирофибана в предшествующие 2 ч до ран-

домизации, а также любые другие состояния, увеличивающие, по мнению лечащего врача, риск кровотечений. Также критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания (кардиогенный шок в момент рандомизации, рефрактерные к лечению желудочковые нарушения ритма сердца, клиренс креатинина <30 мл/мин, заболевания печени (острый и хронический гепатит, цирроз, повышение АЛТ более 5 норм или повышение АЛТ более 3 норм, повышение общего билирубина более 2 норм)), ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака для больных, получающих аспирин и клопидогрел, геморрагический инсульт и анемия (Hb < 10 г/л).

Протокол исследования предусматривал включение больных в течение первых 7 дней от момента поступления в клинику в связи с симптомами ОКС, медиана составила около 5 дней. Условием было завершение первоначальной стратегии лечения (ЧКВ) и прекращение введения парентеральных антикоагулянтов. В момент рандомизации проводили стратификацию по намерению лечащего врача использовать тиенопирин в дополнение к аспирину. В каждой страте пациенты рандомизировались в соотношении 1 : 1 : 1 в три группы: ривароксабан 2,5 мг х 2 раза, ривароксабан 5 мг х 2 раза и плацебо.

Особенностью анализа конечных точек эффективности был модифицированный анализ ИТТ, который включал конечные точки у всех рандомизированных больных вплоть до даты окончания исследования, у больных, досрочно прекративших лечение, длительность наблюдения продлевалась еще на 30 дней, а у рандомизированных, но не получивших ни одной дозы препарата пациентов, срок наблюдения составил 30 дней. Анализ конечных точек безопасности включал всех рандомизированных и получивших как минимум одну дозу препарата в период от назначения препарата до двух дней после его отмены.

В исследование включили 15 526 больных ОКС, среди которых половину (50,3%) составили пациенты ИМ с подъемом ST на ЭКГ, ИМ без зубца Q был у 25,6% больных и у 24% отмечалась нестабильная стенокардия. Средний возраст больных 61,8 года, мужчин было 75%, а 27% всех включенных больных имели в анамнезе ИМ. Медиана периода времени от начала симптомов до момента включения составила 4,7 дня (интерквартильный размах от 3,2 до 6 дней). Больные получали стандартное антитромботическое лечение, включавшее аспирин (99%) и тиенопирин (клопидогрел или тиклопидин) — 93%. Средний период лечения составил 13,1 мес.

Частота выпавших по разным причинам из окончательного анализа больных составила в группах ривароксабан 2,5 мг, ривароксабан 5 мг и плацебо соответственно 8,7; 8,5 и 7,8%.

Применение ривароксабана (объединенный анализ обеих подгрупп) по сравнению с плацебо достоверно снижало ОР первичной конечной точки эффективности (ССС/ИМ/ИИ) на 16%, ОР 0,84 [95% ДИ (0,74—0,96)].

Отдельный анализ составляющих первичной конечной точки обнаружил по сравнению с плацебо достоверное снижение ССС — ОР 0,80 [95% ДИ (0,65—0,99)] и инфаркта миокарда ОР 0,85 [95% ДИ (0,72—1,00)]. Следует подчеркнуть, что проведенный анализ различных подгрупп (прием ДАТТ и монотерапия аспирином, клиренс креатинина больше и меньше 50 мл/мин, различные виды ОКС и т. д.) обнаружил сохранение преимуществ ривароксабана по сравнению с плацебо.

Результаты исследования свидетельствуют, что и каждая доза ривароксабана в отдельности по сравнению с плацебо снижала первичную конечную точку эффективности. Для дозы 2,5 мг ОР составило 0,84 [95% ДИ (0,72—0,97)], для дозы 5 мг ОР 0,85 [95% ДИ (0,73—0,98)]. При отдельном анализе составляющих первичной конечной точки установлено, что только у

подгруппе больных, получавших 2,5 мг ривароксабана по сравнению с плацебо, достоверно снижалась сердечно-сосудистая смерть — ОР 0,66 [95% ДИ (0,51—0,86)], в то время как в подгруппе больных, получавших 5 мг ривароксабана, снижался инфаркт миокарда ОР 0,79 [95% ДИ (0,65—0,97)]. Частота тромбозов стентов снижалась лишь в группе больных, получавших 2,5 мг ривароксабана ОР 0,65 [95% ДИ (0,45—0,94)]. Следует подчеркнуть, что ни одна из использованных доз ривароксабана не снижала риск инсульта.

Анализ конечных точек безопасности при объединенном анализе подгрупп обнаружил достоверное увеличение всех видов кровотечений, за исключением фатальных. Крупные, не связанные с АКШ кровотечения по классификации TIMI — ОР 3,96 [95% ДИ (2,46—6,38)] $p < 0,001$, малые кровотечения по TIMI — ОР 2,07 [95% ДИ (1,46—3,37)] $p = 0,003$, внутричерепные кровотечения — ОР 3,28 [95% ДИ (1,28—8,42)] $p = 0,009$, кровотечения с фатальным исходом — ОР 1,19 [95% ДИ (0,54—2,59)] $p = 0,66$.

Анализ подгрупп с разными дозами ривароксабана выявил похожие результаты. В подгруппе ривароксабана с дозой 2,5 мг увеличивался риск крупных кровотечений по классификации TIMI, не связанных с АКШ, — ОР 3,46 [95% ДИ (2,08—5,77)] $p < 0,001$, малые кровотечения по TIMI достоверно не увеличивались — ОР 1,62 [95% ДИ (0,92—2,82)] $p = 0,09$, внутричерепные кровотечения — ОР 2,83 [95% ДИ (1,02—7,86)] $p = 0,04$, кровотечения с фатальным исходом — ОР 0,67 [95% ДИ (0,24—2,59)] $p = 0,66$.

В подгруппе ривароксабана в дозе 5 мг риски всех кровотечений имели тенденцию к увеличению по сравнению с подгруппой, в которой использовалась меньшая доза: риск крупных кровотечений по классификации TIMI, не связанных с АКШ, — ОР 4,47 [95% ДИ (2,71—7,36)] $p < 0,001$, малые кровотечения по TIMI —

ОР 2,52 [95% ДИ (1,5—4,24)] $p < 0,001$, внутричерепные кровотечения — ОР 3,74 [95% ДИ (1,39—10,07)] $p = 0,0005$, кровотечения с фатальным исходом — ОР 1,72 [95% ДИ (0,75—3,92)] $p = 0,20$.

Сравнение эффективности и безопасности двух доз ривароксабана [10] показало одинаковую эффективность в отношении первичной конечной точки (ССС/ИМ/ИИ), а также составляющих ее ИМ и инсульта. Не было разницы и по частоте тромбозов стента. Тем не менее при использовании меньшей дозы ривароксабана (2,54 мг) отмечалось снижение ССС и общей смертности, а также было меньше кровотечений, т. е. доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективность/безопасность. При использовании дозы в 5 мг по сравнению с 2,5 мг имела тенденция к увеличению крупных кровотечений (2,4 против 1,8%, $p = 0,12$), было больше малых кровотечений (1,6 против 0,9%, $p = 0,046$), кровотечений, потребовавших медицинского наблюдения (6,2 против 12,9%, $p < 0,001$) и фатальных кровотечений (0,4 против 0,1%, $p = 0,04$). Принимая во внимание все вышесказанное, представляется оправданным для клинического использования рекомендовать минимальную дозу ривароксабана 2,5 мг два раза в день.

Результаты нескольких субанализов пациентов, включенных в основное исследование, подтвердили результаты основного исследования по изучению эффективности ривароксабана в добавление к двойной антитромбоцитарной терапии у больных, переживших ОКС.

Субанализ подгруппы больных ИМ с подъемом ST на ЭКГ [11], составивших половину от всех включенных больных, подтвердил результаты основного исследования: доза 2,5 мг по сравнению с плацебо снижала не только первичную конечную точку, но и в отличие от дозы в 5 мг — общую смертность. Ри-

вароксабан дозозависимо увеличивал кровотечение, однако это не имело отношения к фатальным кровотечениям. Кроме этого, у больных, получивших меньшую дозу ривароксабана, кровотечений оказалось меньше, чем у больных, получивших дозу в 5 мг. Следует отметить, что среди больных данной подгруппы первичное ЧКВ проведено у 70%, а реперфузия с помощью тромболитика у 25% больных.

Среди пациентов, вошедших в исследование, у 12 626 больных отмечалось повышение маркеров некроза, т. е. инфаркт миокарда, а 12 353 больных имели инфаркт миокарда и не переносили в прошлом ИИ/ТИА. Отдельный анализ пациентов с повышением маркеров некроза (т. е. с инфарктом миокарда) и без инсульта/ТИА в анамнезе был проведен с целью поиска пациентов, кому добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг x 2 раза могло бы принести наибольшую пользу в отношении снижения риска ишемических осложнений при минимальном риске кровотечений. Результаты этого субанализа не изменили представления о результатах основного исследования: добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг к ДАТТ способствовало уменьшению частоты ССС/ИМ/ИИ, а также частоты ССС и смерти от всех причин, увеличивало большие, не связанные с АКШ кровотечения (TIMI), но без увеличения фатальных кровотечений.

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, у пациентов, переживших ИМ и не имевших в прошлом инсульта или ТИА, соотношение эффективности и безопасности было наилучшим, что выражалось наибольшим числом предотвращенных ишемических событий при минимальном количестве фатальных и симптомных внутричерепных кровотечений.

Субанализ пациентов, подвергнутых ЧКВ до назначения ривароксабана (n = 9631, 63%) [12], также не изменил нашего представления об основных результатах исследования

и показал, что в группе больных, получивших ривароксабан в дозе 2,5 мг, достоверно снижался определенный и вероятный тромбоз стента по определению ARC, а также сердечно-сосудистая смертность.

В заключение следует еще раз подчеркнуть основные характеристики пациентов, вошедших в исследование ATLAS-TIMI 51, к которым могут быть применимы полученные результаты. Из 15 526 больных ОКС 50,3% имели ИМ СП ST, 25,6% — ИМ БП ST. Артериальная гипертензия была у 67,4%, сахарный диабет у 32% больных. ИМ в анамнезе отмечался у 26,9%. Процедуру ЧКВ на симптом-связанной артерии до рандомизации перенесли 60,5% больных. В исследовании было мало пожилых больных: старше 75 лет — 9%, старше 65 лет — 36,5%. Временной интервал от возникновения клиники ОКС до назначения ривароксабана в среднем составил 4,7 дня (от 3,2 до 6,0 дней). Средняя длительность лечения тиенопиридинами была около 397 дней (13,3 мес.), более 75% больных получали тиенопиридины ≥ 6 мес., более 1/2 больных ≥ 12 мес., примерно 1/3 больных получали тиенопиридины в течение 18 мес.

Данная информация представляет безусловный интерес, т. к. позволяет определиться с категорией пациентов, к которой могут относиться результаты исследования и сформировать профиль пациента, кому следует рекомендовать применение ривароксабана в дополнение к терапии аспирином и тиенопиридином.

С учетом соотношения эффективности и безопасности следует использовать дозировку 2,5 мг дважды в день у пациентов ОКС с высоким риском, определяемым, в частности, по повышению уровня тропонина. Начинать лечение ривароксабаном можно сразу после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами. Двойная антитромбоцитарная терапия должна состоять из аспирина и тиено-

ТАБЛИЦА 1. Ривароксабан 2,5 мг х 2 р в добавление к ДАТ у больных, переживших ОКС: анализ подгрупп

Подгруппа	Первичная конечная точка ССС/ИМ/ИИ	Сердечно-сосудистая смерть	Эффективность: предотвращенные ССС (не от кровотечения), ИМ, ИИ Безопасность: фатальные кровотечения, симптомные В/Ч кровотечения
Все больные	ОР 0,84 ДИ (0,72—0,97) ↓АР — 1,6% NNT — 63	ОР 0,66 ДИ (0,51—0,86) ↓АР — 1,6% NNT — 63	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,81 ДИ (0,69—0,94) ↓АР — 1,8% NNT — 56	ОР 0,63 ДИ (0,48—0,82) ↓АР — 1,5% NNT — 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с повышением маркеров некроза и без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,80 ДИ (0,68—0,94) ↓АР — 2,1% NNT — 48	ОР 0,55 ДИ (0,41—0,74) ↓АР — 2% NNT — 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

*АР — абсолютный риск; ОР — относительный риск;
NNT — количество больных, которое нужно пролечить для предотвращения одного нежелательного события.*

пиридина. Больным, получающим тикагрелор и празугрел, ривароксабан назначать нельзя, т.к. это может привести к неоправданному повышению риска кровотечений.

При принятии решения о назначении ривароксабана следует учесть, что препарат не был изучен у пациентов с кардиогенным шоком и тяжелыми нарушениями ритма сердца. Кроме того, препарат не должен назначаться больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, перенесшим в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеющим Нв менее 10 г/л, массу тела не менее 60 кг (ИМТ > 25) и признаки кровотечения.

Изучение ривароксабана было проведено с использованием в качестве ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов клопидогрела, не ис-

ключено, что сделано это было из соображений безопасности в отношении риска кровотечений. На сегодняшний день эксперты признают лидирующую позицию тикагрелора среди ингибиторов P2Y12 рецепторов у больных ОКС высокого риска, но сохранится ли дополнительное преимущество от присоединения ривароксабана к комбинации тикагрелора и аспирина, неизвестно. Более того, весьма вероятно, что использование в составе тройной антитромботической терапии более активного антитромбоцитарного препарата будет способствовать увеличению риска кровотечений.

На сегодняшний день мы располагаем результатами двух исследований ATLAS-TIMI 51 [9] и PLATO [2], которые впервые позволили говорить о возможности влиять на смертность у

больных ОКС. Сравнить эти две стратегии невозможно из-за различий в характеристике больных и условий лечения. Лечение тикагрелором начиналось в первые 24–72 ч, а ривароксабаном — спустя несколько дней или сразу после прекращения парентеральных антикоагулянтов.

Исходя из этих данных и здравого смысла дополнительную пользу от назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг дважды в день можно ожидать у нестарых больных с ОКС и повышенным уровнем маркеров некроза, принимающих аспирин и клопидогрел с низким риском кровотечений. Дополнительные преимущества можно ожидать и у больных, имевших в анамнезе указания на тромбоз стента.

Отсутствие данных о применении тикагрелора у больных ИМ и тромболизисом также расширяет нишу для добавления ривароксабана к комбинации аспирина и клопидогрела у данной категории больных. Кроме того, следует помнить, что назначение тикагрелора вызывает одышку у 15–19% больных, которая в ряде случаев может стать причиной прекращения приема препарата.

Таким образом, ривароксабан в дозе 2,5 мг x 2 раза в день при добавлении к ДАТТ (аспирин и тиаенопирин) оказался первым пероральным антикоагулянтом, снижающим не только ишемические события, но и смерть от всех причин, что послужило основанием для регистрации его Европейским медицинским агентством (EMA) 21 марта 2013 года с целью снижения атеротромботических событий у больных, переживших ОКС с повышением уровня кардиоспецифических ферментов.

Вместе с тем комиссия по сердечно-сосудистым препаратам и препаратам, применяемым при заболеваниях почек, FDA в США в мае 2012 г. не одобрила применение ривароксабана у больных, перенесших ОКС, в добавление к двойной антитромбоцитарной терапии. Ос-

новными причинами для принятия такого решения послужило значительное количество больных, включенных в исследование (4,5%), судьба которых осталась неизвестной. Однако дополнительные усилия по их поиску позволили проследить судьбу большинства из них, что удовлетворило требования FDA. Экспертов FDA удовлетворили и разъяснения спонсора, касающиеся отсутствия преимуществ по эффективности разных доз ривароксабана (2,5 и 5 мг). Однако эти изменения не позволили удовлетворить правило FDA, согласно которому препарат может быть рекомендован к практическому использованию на основании единственного исследования только в том случае, если достоверность различий (p) в сравниваемых группах составляет не более 0,001. В исследовании ATLAS TIMI 51 она составила 0,02 и 0,03 соответственно. Данное требование не является обязательным для Европейской разрешающей организации.

Ривароксабан был включен в Европейские рекомендации по лечению ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в 2012 г. [13], в которых отмечено, что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел. Класс и уровень доказательств IIb B. В дальнейшем в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2014 г. [14] также отмечено, что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих аспирин и клопидогрел. Класс и уровень доказательств IIb B. И наконец, в последних Европейских рекомендациях по лечению ОКС без подъема ST от 2015 г. [15] также указано, что больным ОКСбпST, получающим аспирин и клопидогрел, с низким риском кровотечения и без инсульта или ТИА в анамнезе после прекращения лечения паренте-

ральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг х 2 раза в день на срок до 1 года (IIb B).

Совет экспертов в составе: проф. М.Я. Руда (председатель), проф. А.Л. Сыркин, проф. Е.П. Панченко, проф. И.С. Явелов, проф. О.В. Аверков, д.м.н. Р.М. Шахнович, д.м.н. А.Л. Комаров 30 марта 2015 г. обсудил результаты исследования ATLAS-TIMI 51, рассмотрел точку зрения FDA, EMA, Европейского кардиологического обще-

ства и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день в дополнение к терапии аспирином и клопидогрелом у отдельных больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений, не имевших инсульта в анамнезе, сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов на срок до 1 года.



ИСТОЧНИКИ

1. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST segment elevation. *N Engl J Med*, 2001. 345(7): 494–502.
2. Wallentine L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): 1045–1057.
3. Stone GW et al. A prospective Natural-History Study of Coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 364: 226–235.
4. Merlini et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*, 1994. 90(1): 61–68.
5. Husted SE et al. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *Eur heart J*, 2002. 23(15): 1213–1218.
6. Rothberg MB et al. Warfarin plus aspirin after MI or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*, 2005. 143(4): 241–250.
7. Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010. (16): 1433–1441.
8. Mega J et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI46): a randomized, double-blinded, phase II trial. *Lancet*, 2009. 374: 29–38.
9. Mega J et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012. 366: 9–11.
10. Mega J et al. Comparison of the efficacy and safety of two Rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS-TIMI 51). *Am J Cardiol*, 2013. 112: 472–478.
11. Mega J et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61: 1853–9.
12. Gibson M et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 286–290.
13. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. 33: 2569–2619.
14. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
15. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

А.Л. КОМАРОВ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения РФ, Москва

Обзор посвящен лабораторной оценке действия клопидогрела у ИБС. Приведены результаты основных крупных исследований, продемонстрировавших связь уровня остаточной реактивности тромбоцитов и нарушений фармакогенетики препарата с развитием ишемических осложнений. Рассмотрены предложения международных экспертных организаций по оценке чувствительности к клопидогрелу и возможной модификации антитромбоцитарного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ, антиагрегантная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, тромбоз

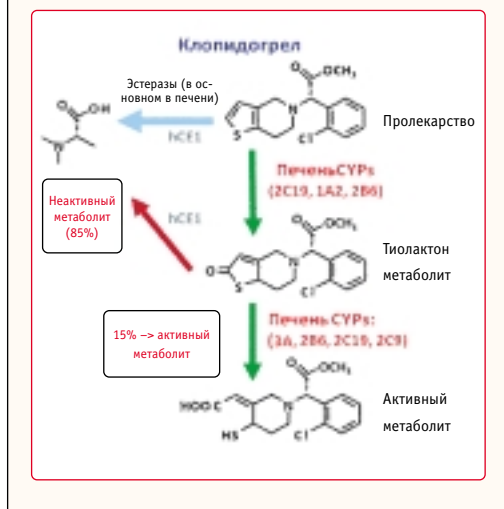
В настоящее время общепризнано, что лечение острых коронарных синдромов (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, а также выполнение чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и один из блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) [1–8]. По понятным причинам развитие тромботических осложнений у подобных больных (повторное обострение ОКС, тромбоз после коронарного стентирования и т. п.) может восприниматься как следствие недостаточного ингибирования функции тромбоцитов на фоне проводимого лечения. Соответственно, вполне обоснованными представляются попытки тем или иным образом оценить действие антитромбоцитарных препаратов и модифицировать их назначение на основании полученных данных.

Среди всех пероральных антиагрегантов наибольшую важность представляет оценка эффективности клопидогрела, влияние которого на

тромбоциты из-за сложного метаболизма наименее прогнозируемо. Соответственно, все существующие в настоящее время клинические рекомендации, посвященные исследованию действия антиагрегантов, касаются в первую очередь больных, получающих данный препарат [9–11].

Напомним, что клопидогрел представляет собой пролекарство, превращение которого в активное вещество, блокирующее тромбоцитарный рецептор к АДФ, осуществляется путем двухэтапного окислительного метаболизма в печени при участии нескольких ферментов семейства CYP 450 (*рис. 1*). Снижение скорости образования активного метаболита клопидогрела и соответствующее уменьшение его концентрации в крови ассоциируется с более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) в ответ на АДФ. В свою очередь, высокая ОРТ является признанным фактором риска развития неблагоприятных ишемических событий. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных клинических исследований и регистров, опублико-

РИСУНОК 1. Схема биотрансформации клопидогрела



ванные в течение последних десяти лет [12–15]. Так, по данным наиболее крупного метаанализа [16], объединившего результаты наблюдения за почти 15 000 больными, подвергнутыми ЧКВ, риск развития тромбоза стента увеличивается в 3,27 раза в случае высокой ОРТ на фоне приема клопидогрела.

Отметим, что тестирование функции тромбоцитов имеет ряд существенных ограничений. Так, ранние исследования в этой области были выполнены с использованием метода оптической агрегатометрии, характеризующегося отсутствием системы контроля качества и стандартизации преаналитического этапа, что делало трактовку результатов крайне затруднительной. В последующем на смену оптической агрегатометрии пришли стандартизованные тесты, среди которых ведущими экспертными организациями [9–11] предлагается использовать оценку АТ на приборе VerifyNow, импедансную агрегатометрию на приборе Multiplate, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии. К сожалению,

границы порогового уровня ОРТ, превышение которого наилучшим образом определяло бы прогноз в каждом из тестов, до сих пор однозначно не определены. Кроме того, тесты отражают различные патофизиологические аспекты активации и агрегации тромбоцитов и поэтому не являются эквивалентными. Соответственно, достаточно типичной является ситуация, когда по данным одного из тестов больной оказывается «резистентным», а по данным другого, напротив, — «чувствительным» к лечению. Следует также иметь в виду, что уровень ОРТ обнаруживает сильную зависимость от клинических факторов (ОКС, возраст, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и т. д.), традиционно определяющих высокий ишемический риск. Таким образом, ценность ОРТ как самостоятельного предиктора неблагоприятного прогноза требует дальнейшего уточнения.

Известно, что одной из причин недостаточной реакции тромбоцитов на проводимую терапию являются генетические факторы, определяющие фармакокинетику клопидогрела в системе печеночных цитохромов, среди которых наиболее значимым является CYP2C19 (рис. 1). В настоящее время описаны генетические варианты, кодирующие образование фермента CYP2C19 со сниженной функцией. Чаще всего встречаются аллельные варианты CYP2C19*2, распространенность которых составляет около 25–30% у европейцев и 50–60% у азиатов. По результатам одного из метаанализов [17], опубликованного в 2010 г. и объединившего ключевые исследования фармакогенетики клопидогрела у больных ОКС, риск развития тромбоза стента увеличивается в 3,45 раза, а риск смертельного исхода — в 1,79 раза при носительстве хотя бы одного аллеля низкой активности CYP2C19*. В связи с появлением указанных выше сведений агентство FDA в 2010 г. сочло необходимым внести дополнение в инструкцию препарата Плавикс (клопидогрел), касающееся

его фармакогенетики [18]. В обновленной инструкции обращается внимание на сниженную клиническую эффективность препарата, связанную с плохим метаболизмом, и говорится о доступности генетического тестирования для определения статуса CYP2C19.

Резюмируя все изложенное выше, следует констатировать тот факт, что высокая ОРТ на лечении клопидогрелом и/или генетические нарушения его обмена могут в той или иной степени предопределять развитие неблагоприятных ишемических событий и в первую очередь — инфарктов миокарда и тромбозов стентов после ЧКВ. Несмотря на это, лабораторная оценка чувствительности к клопидогрелу (на основании тестирования ОРТ либо генотипа) не рекомендована для рутинного использования ни одной из ведущих экспертных организаций. Причина заключается главным образом в отсутствии убедительных доказательств тому, что модификация антитромбоцитарной тера-

пии на основании лабораторных данных способна как-либо улучшить клинические исходы. Появление новых блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, а также совершенствование ангиографической техники и активное внедрение стентов нового поколения с низкой тромбогенностью дали основание ряду авторов [16] высказывать достаточно категоричное суждение о том, что оценка чувствительности к клопидогрелу уходит в прошлое и вообще не будет серьезно востребована.

Цель настоящего обзора — оценить область применения и возможные ограничения для лабораторной оценки действия клопидогрела с учетом меняющейся с течением времени стратегии лечения больных коронарной болезнью сердца.

Прежде всего, справедливо отметить существенные успехи в технологии производства коронарных стентов, связанные с совершенствованием как каркаса стента, так и его антипроли-

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МЕТОДОМ REAL-TIME ПЦР

ФАРМАКОГЕНЕТИКА «ВАРФАРИНА» И «КЛОПИДОГРЕЛА»

- + персонализация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии
- + снижение рисков побочных эффектов
- + повышение экономической эффективности медицинского учреждения

ГЕНЕТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И ТРОМБОГЕННЫХ РИСКОВ

- + раннее выявление и профилактика рисков
- + венозных тромбозов
- + ишемического инсульта
- + инфаркта миокарда
- + тромбоза легкого
- + артериальной гипертензии
- + осложнений и невынашивания беременности

«ВАРФАГЕН»: ВЫВОДЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Рандомизированное, проспективное исследование под эгидой РКО, ВНОК и НОАТ

- + повышение эффективности и безопасности терапии
- + русскоязычный калькулятор для расчета индивидуальной дозы «Варфарина»



ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

Клиника ДНК-Технологии
 Служба клеточной поддержки: 8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 [495] 980-05-55
 г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125К, корп. 5, этаж 5 www.dnk-technology.ru mail@dnk-technology.ru



ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫПОЛНЕНО В РАМКАХ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЛАБОРАТОРНОГО КОМПЛЕКСА В 3000 ГОСПИТАХ РОССИИ

феративного покрытия, итогом чего стало снижение тромбогенности. Так, по данным Шведского регистра коронарной ангиографии и ЧКВ [19], частота тромбоза стентов нового поколения за три года наблюдения составила всего 1,3%, что почти в два раза меньше чем у стентов старых поколений, как голометаллических (2,0%), так и с антипролиферативным покрытием (2,1%). Еще один регистр — MedStar [20], выполненный на базе крупного госпиталя в Вашингтоне и включивший свыше 6 000 больных, подвергнутых преимущественно экстренным ЧКВ, показал, что относительно ранняя отмена ДАТТ (в пределах от < 3 до 12 мес.) не сопровождается увеличением частоты развития тромбозов стентов нового типа, которая в целом была крайне низкой — менее 0,1% в год. В соответствии с обновленными маркировками фирм-производителей, продолжительность «обязательного» назначения двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации новых стентов может ограничиваться тремя или даже одним месяцем в зависимости от типа лекарственного покрытия.

Вместе с тем проблема раннего (в течение ближайших 30 дней после ЧКВ) тромбоза на фоне отмены/неэффективности ДАТТ сохраняет актуальность независимо от типа имплантированного стента. Кроме того, ишемические осложнения у больных, подвергнутых ЧКВ, далеко не всегда относятся к «целевому» сегменту сосуда, а связаны с системным прогрессированием атеротромботического процесса. В первую очередь это актуально для больных, перенесших эпизод ОКС. Очень показательным в этом отношении является исследование PROSPECT [21—22] (в него включили 697 больных ОКС после успешной ЧКВ на симптом-связанном сосуде, которые были подвергнуты дополнительному внутрисосудистому ультразвуковому исследованию всех трех коронарных артерий). У половины больных были обнаружены уязвимые атеро-

склеротические бляшки (фиброатеромы с тонкой капсулой) и у 14% — разрывы и тромбоз бляшек, не связанных с ОКС. По данным трехлетнего наблюдения, повторные коронарные события, документированные ангиографией, были зарегистрированы у 20,4% больных. В половине случаев обострение болезни не было связано с сегментом сосуда, на котором проводилось исходное ЧКВ, а наличие бессимптомных уязвимых бляшек при первой ангиографии увеличивало риск подобных повторных ОКС в 3,8 раза.

Обращаясь к данным обсуждавшегося выше регистра MedStar [20], следует обратить внимание на то, что несмотря на практически полное отсутствие тромбозов стентов нового поколения, суммарная частота всех сердечно-сосудистых осложнений, включая повторные ОКС, достоверно повышалась при сокращении ДАТТ < 12 мес. Польза длительной ДАТТ в отношении профилактики ишемических сосудистых событий была продемонстрирована и во многих крупных рандомизированных исследованиях последних лет, в частности DAPT [23] и PEGASUS [24]. Таким образом, продолжительная ДАТТ, особенно после ОКС, направлена не только на профилактику тромбоза стента, но и на предотвращение прогрессирования атеротромботического процесса в целом. Соответственно, несоблюдение рекомендованной продолжительности ДАТТ, равно как и нарушение действия одного из ее компонентов (клопидогрел), чревато негативными последствиями вне зависимости от типа имплантированного стента и возможно самой стратегии лечения больного — инвазивной либо консервативной.

Возможным ограничением для рутинного тестирования функции тромбоцитов многие считают стабильное течение коронарной болезни и, соответственно, относительно низкий риск неблагоприятных событий, наблюдающийся при выполнении плановых ЧКВ. Как показал по-

следний мета-регрессионный анализ [25], объединивший практически все исследования «интенсификации» антитромбоцитарного лечения на основании ОПТ, польза такого подхода прямо зависела от риска смерти и/или тромбоза стента на стандартной дозе клопидогрела. Исходя из вышеизложенного оценка действия препарата и возможное последующее изменение лечения действительно лишено целесообразности в случае стабильной ИБС. Следует, однако, хорошо понимать, что риск осложнений ЧКВ и их возможная тяжесть определяются не только наличием ОКС, но и другими клиническими факторами риска, а также анатомией коронарного русла (см. шкалу SYNTAX). Особую группу представляют больные со сложной коронарной анатомией или неудовлетворительными результатами ЧКВ, а также больные, у которых тромбоз стента может иметь катастрофические последствия (например, при выполнении ЧКВ ствола левой коронарной артерии). Очень показательным в этом отношении является описанный нами ранее случай развития тромбоза стента на терапии клопидогрелом после выполнения ЧКВ единственной проходимой передней нисходящей артерии у больного, являвшегося гомозиготным носителем аллелей низкой активности CYP2C19*2/*2 [26]. Частота встречаемости такого генотипа в европейской популяции не превышает 2%, в связи с чем рутинное генотипирование мало оправдано с экономической точки зрения. Тем не менее оставлять таких больных без внимания не представляется возможным, особенно в случае сложных клинических ситуаций, описанных выше.

Как уже было отмечено, одним из наиболее серьезных аргументов, направленных против рутинной персонализации антитромбоцитарной терапии, является отсутствие серьезной доказательной базы, свидетельствующей о пользе такого подхода. Так, значимость фармакогенетического тестирования практически не изуча-

лась, а рандомизированные исследования функциональных тестов чувствительности к клопидогрелу (ОПТ) не продемонстрировали улучшения клинических исходов в случае изменения терапии. На сегодняшний день закончено два таких исследования — GRAVITAS [27—28] и ARCTIC [29] (*табл. 1*). Ни в одном из них усиление антитромбоцитарного лечения при высокой ОПТ не смогло привести к уменьшению частоты развития ишемических событий — сосудистой смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента и потребности в экстренной реваскуляризации после ЧКВ. Аналогичные результаты были получены и в крупном регистре RECLOSE-2 ACS [30].

Возможной причиной «неудач» было включение относительно легких больных, следствием чего стала невысокая частота неблагоприятных исходов, а также некорректно выбранная «отрезная точка» PRU, что не позволило обнаружить преимуществ от интенсификации лечения. Вообще, создавалось впечатление, что высокая ОПТ является немодифицируемым фактором риска, воздействовать на который было невозможно. Следует, однако, обратить внимание на то, что во всех трех обсуждаемых испытаниях интенсификация терапии осуществлялась путем удвоения дозы клопидогрела до 150 мг/сут. В более поздних когортных исследованиях и регистрах меньшей мощности (PECS REGISTRY [31], ISAR — HPR [32] и MADONNA [33]) в качестве альтернативного лечения высокой ОПТ стал активно использоваться празугрел, что ассоциировалось с очевидным положительным влиянием на прогноз (*табл. 1*).

Можно предположить, что удвоения дозы клопидогрела (150 мг/сут) оказалось просто недостаточно для преодоления высокой ОПТ. Повторим, что лабораторный ответ на клопидогрел зависит от множества факторов, в т. ч. определяющих фармакогенетику препарата. Так, например, ретроспективное определение фармакогенетики клопидогрела в исследовании

GRAVITAS показало, что носительство аллелей медленной активности *CYP2C19*2* было напрямую связано с ОПТ, существенно увеличивая шанс высоких агрегационных ответов (≥ 230 PRU) — в два раза при гетерозиготном и в девять раз при гомозиготном генотипе [34]. Другими факторами, определяющими высокую ОПТ, совершенно логично являлись клинические показатели: пол, возраст, наличие сахарного диабета, ОКС и т. д. Нами были получены похожие результаты при анализе когорты больных, подвергаемых плановым ЧКВ [35]. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами высокой ОПТ оказались: носительство хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* (относительный риск высокой ОПТ = 6,1), возраст старше 65 лет (ОР = 2,1), женский пол (ОР = 4,0) и сахарный диабет (ОР = 5,3).

Как показали результаты фармакогенетического фрагмента исследования GRAVITAS [34],

адекватное преодоление высокой ОПТ с помощью 150 мг клопидогрела было возможно только у носителей дикого генотипа *CYP2C19** (рис. 2). Влияние удвоенной дозы препарата на динамику ОПТ было существенно меньше при гетерозиготном генотипе и практически полностью отсутствовало при гомозиготном генотипе низкой активности *CYP2C19**. Носительство последнего, в свою очередь, ассоциировалось с увеличением риска сосудистой смерти, ИМ и тромбоза стента на 58% (95% ДИ 1,04–2,41, $p = 0,03$).

Есть основание полагать, что при таком генотипе вообще невозможно добиться подавления ОПТ, используя клопидогрел (по крайней мере, известно о неэффективности поддерживающих доз 225 и даже 300 мг/сут) [36]. Таким образом, результаты обсуждаемых исследований, возможно, следует воспринимать не как основание

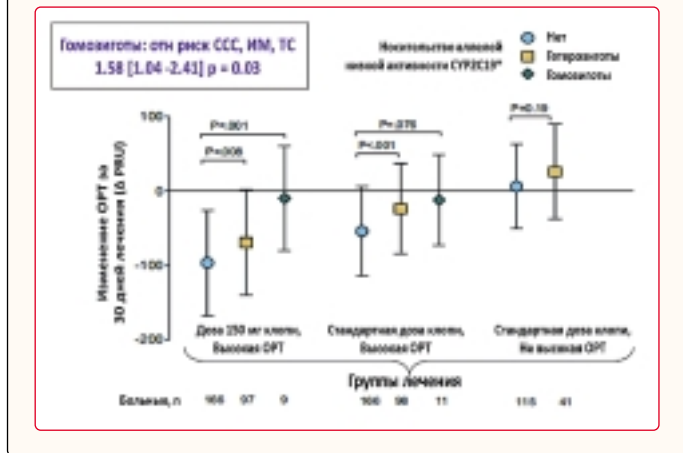
ТАБЛИЦА 1. Модификация антитромбоцитарного лечения на основании данных ОПТ (результаты рандомизированных исследований и регистров)

Испытание/регистр	GRAVITAS [27—28]	ARCTIC [29]	RECLOSE-2 ACS [30]	PECS REGISTRY [31]	ISAR — HPR [32]	MADONNA [33]
Дизайн	РКТ	РКТ	Регистр	Регистр	Когортное исследование	Регистр
Число б-х	2,214	2,440	1789	741	999	798
ОКС	40%	27%	100%	100%	50%	37%
Смертность	0,8%	2%	5%	8,2%	1,2% (30 дней)	1,6% (30 дней)
Вмешательство при высокой ОПТ						
↑ Клопидогрел	100%	80%	100%	58%	15%	45%
Празугрел	–	12%	–	42%	20%	55%
Тест ОПТ	VerifyNow	VerifyNow	Оптический АТ	Multiplate	Multiplate	Multiplate
Сравнение	↑ОПТ : ↑Клопидогрел vs обычное лечение	Модиф. vs обычное лечение	↑ОПТ + ↑Клопидогрел vs норм. ОПТ	↑ОПТ : ↑ Клопидогрел vs празугрел	Модиф. vs обычное лечение	Модиф. vs обычное лечение
Исходы	ССС, ИМ, ТС за 6 мес.	ССС, ИМ, экстр. реваск., НМК за 1 г	ССС, ИМ, экстр. реваск., НМК за 2г	Смерть, ИМ, ТС за 1 г	Смерть, ТС за 30 дней	ТС за 30 дней
Результат	2,3 vs 2,3%	31,1 vs 34,6%	14,6 vs 8,7%	16,5 vs 7,1% $p = 0,0001$	1,2 vs 3,7% $p = 0,009$	0,2 vs 1,9% $p = 0,027$

для отказа от персонализированного лечения, а как руководство для правильного выбора препарата. По мнению экспертов [9–11], при модификации терапии в связи с нарушением действия клопидогрела (высокая ОРТ/носительство аллелей низкой активности CYP2C19*) предпочтительна, при отсутствии противопоказаний, его замена на лекарства с более управляемым метаболизмом — прасутрел или тикагрелор. Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно (не рекомендуется).

Рекомендации Европейского кардиологического общества по использованию прасутрела или тикагрелора как средств первой линии для лечения ОКС [4, 7, 8] существенно сузили возможный спектр кандидатов для персонализации антитромбоцитарного лечения, ограничив его преимущественно стабильными больными, для которых клопидогрел пока остается единственным ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, разрешенным для рутинного назначения.

РИСУНОК 2. Влияние клопидогрела на динамику уровня ОРТ в зависимости от генотипа CYP2C19 (исследование GRAVITAS)



Вместе с тем, не во всех случаях ОКС польза новых блокаторов P2Y₁₂ представляется очевидной. В первую очередь речь идет о больных с эпизодами крупных кровотечений в анамнезе или с очень высоким риском их развития. Так, например, прасутрел нельзя назначать при предшествующем нарушении мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаке. Относительным противопоказанием являются также пожилой возраст ≥ 75 лет и низкая масса тела < 60 кг. Для тикагрелора подобных жестких ограничений нет. Тем не менее нужно все же иметь в виду возможность некоторого увеличения риска развития геморрагического инсульта, частота которого в исследовании PLATO [37] составила 0,2% в группе тикагрелора в сравнении с 0,1% в группе клопидогрела. Кроме того, для тикагрелора характерны специфические побочные эффекты (одышка, брадиаритмии и гиперурикемия), затрудняющие его исполь-

пользование. Кроме того, для тикагрелора характерны специфические побочные эффекты (одышка, брадиаритмии и гиперурикемия), затрудняющие его исполь-

ТАБЛИЦА 2. Частота назначения новых блокаторов P2Y₁₂ в реальной клинической практике (данные регистров)

Регистры ОКС/ЧКВ, год	Страна, число больных	Прасутрел	Тикагрелор
BMC2-PCI, 2012—2014 гг.	США, n = 64 000	20%	8%
SCAAR, 2010—2011 гг.	Швеция, n = 33 235	≈ 10%	–
EYESHOT, 2014 г.	Италия, n = 2 585	9%	5%
ACS Reflective Program, 2014 г.	Канада, n = 3 099	10,3% (ИМnST)	37,5% (ИМnST)
Московский регистр ОКС, 2012 г.	Россия, n = 584	–	4,3%

зование у определенного количества больных. Наиболее распространена одышка, частота которой за год наблюдения в исследовании PLATO составила 13,8%.

Помимо кровотечений и других нежелательных побочных эффектов, препятствием для назначения новых блокаторов P2Y₁₂, связанным с отсутствием доказательной базы, может являться относительно низкий риск ишемических событий. Это относится к больным ОКС без подъема сегмента ST, не имеющим дополнительных факторов риска, в т. ч. повышения уровня тропонина.

Возможно, что для обсуждаемых выше категорий больных с неочевидными преимуществами новых блокаторов P2Y₁₂ вполне достаточным будет назначение стандартной дозы клопидогрела, особенно в случае лабораторного подтверждения адекватной реакции на препарат. Данное положение особенно актуально в связи с появлением дешевых генериков клопидогрела, наличие которых, безусловно, приведет к увеличению приверженности к ДАТТ.

Естественно, что стоимость лекарства является одним из ключевых факторов, определяющих его доступность широкому кругу пациентов. В этой связи считаем необходимым привести данные некоторых регистров о назначении различных блокаторов P2Y₁₂ в реальной клинической практике. На сегодняшний день одним из наиболее крупных многоцентровых регистров является VMC2-PCI (Мичиган, США), объединивший за период 2012–2014 гг. данные о 64 000 больных, подвергнутых ЧКВ, 80% которых были экстренными [38]. В целом частота назначения клопидогрела была существенно выше, чем празутрела и тикагрелора: 72 против 20 и 8% соответственно. Отметим, что в течение трех лет тикагрелор стал использоваться более активно. Однако даже в 2014 г. доля больных, получавших данный препарат, не превышала 20%.

Аналогичные данные были недавно получены и в других странах Западной Европы и Северной Америки — SCAAR [39], EYESHOT [40] и ACS Reflective Program [41]. Ситуация с лечением новыми блокаторами P2Y₁₂ наиболее неблагоприятна в Российской Федерации [42]. Так, по данным московского регистра, частота раннего назначения тикагрелора при ОКС составила всего 4,3%. Таким образом, на сегодняшний день клопидогрел сохраняет позиции наиболее востребованного блокатора рецепторов P2Y₁₂, а относительно ограниченная доступность новых препаратов является очень важным стимулом для персонификации антитромбоцитарного лечения.

К сожалению, в связи с отсутствием адекватной доказательной базы жестких клинических рекомендаций по оценке действия клопидогрела нет, тактика в отношении больных с нарушенной реакцией на это лекарство окончательно не определена, а все экспертные заключения носят достаточно осторожный характер. Последний документ опубликован под эгидой рабочей группы по тромбозам ЕКО, 2014 г. [9, 10] (*табл. 3*).

В соответствии с рекомендациями экспертов, больные ОКС среднего и высокого риска при отсутствии противопоказаний должны получать новый блокатор P2Y₁₂, а больные стабильной стенокардией после плановой ЧКВ — стандартную дозу клопидогрела. Еще раз подчеркнем, что рутинная оценка функции тромбоцитов/модификация лечения в этих случаях не рекомендована. Оценка ОРТ к АДФ может быть рассмотрена в отношении отдельных категорий больных, получающих клопидогрел (*табл. 3*), если это способно оказать влияние на дальнейший выбор лечения.

Высокая ОРТ к АДФ может свидетельствовать об ослабленном действии клопидогрела. В случае высокого риска ишемических событий у таких больных при отсутствии противопоказаний

ТАБЛИЦА 3. Роль тестирования функции тромбоцитов у больных, подвергаемых ЧКВ (позиция рабочей группы экспертов по тромбозам ЕКО) [9, 10]

Клиническая значимость исследования функции тромбоцитов	Уровень доказательств
В повседневной практике больные ОКС среднего и высокого риска, подвергаемые ЧКВ, должны при отсутствии противопоказаний вместо клопидогрела получать ингибитор P2Y12-рецепторов нового поколения, рутинное исследование ОРТ у них не рекомендуется	A*
Больные стабильной стенокардией после успешного планового ЧКВ должны получать стандартную дозу клопидогрела, рутинное исследование функции тромбоцитов с целью усиления блокады P2Y12-рецепторов у них не рекомендуется	B**
Несмотря на то что доказательства скудные, исследование функции тромбоцитов может быть рассмотрено у отдельных больных ОКС, подвергаемых стентированию, получающих клопидогрел, у которых предполагаемая польза от новых P2Y12- ингибиторов не столь очевидна: 1. Больные с эпизодом большого кровотечения в анамнезе или с очень высоким риском кровотечения. 2. Больные с низким риском тромботических осложнений (тропонин-негативные без дополнительных ФР). Эти пациенты при отсутствии высокой ОРТ к АДФ могут продолжать лечение клопидогрелом	C***
Исследование функции тромбоцитов может обсуждаться в странах, где ограничена доступность тикагрелора и празугрела или имеются жесткие ограничения к их применению с целью выявления больных ОКС с высоким риском тромботических осложнений и высокой ОРТ на клопидогреле. Таких больных целесообразно перевести на тикагрелор/празугрел	C
Несмотря на недостаточное количество клинических исследований, определение ОРТ к АДФ может обсуждаться у отдельных больных стабильной ИБС для оптимизации ингибирования P2Y12-рецепторов в случаях: 1. Неожиданного тромботического осложнения (тромбоза стента), возникшего вопреки приверженности к лечению клопидогрелом. 2. Существенно повышенного риска тромбоза стента, связанного с состоянием больного или особенностями коронарного вмешательства (неудовлетворительные результаты ЧКВ, множественное стентирование у больных высокого риска). 3. Когда тромбоз стента может иметь катастрофические последствия (ЧКВ на единственной функционирующей артерии, ЧКВ ствола ЛКА, включая бифуркацию).	C
Исследование ОРТ к АДФ не рекомендуется у больных, нуждающихся в длительном лечении антикоагулянтами, т. к. связь ОРТ к АДФ и тромбоза стента установлена для больных, не получающих антикоагулянты. Тройная антитромботическая терапия существенно повышает риск кровотечений	C
<p><i>Примечание. Уровень А: доказательства основаны на нескольких рандомизированных исследованиях или метаанализах.</i> <i>Уровень В: доказательства основаны на единственном рандомизированном исследовании или на нерандомизированных исследованиях.</i> <i>Уровень С: доказательства основаны на согласованном мнении экспертов и/или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов, ретроспективных исследованиях, регистрах.</i></p>	

предлагается замена клопидогрела на более активные препараты — празугрел или тикагредор. Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно.

Адекватное подавление ОПТ к АДФ предполагает отсутствие нарушений фармакодинамики клопидогрела. При относительно невысоком риске ишемических событий и/или высоком риске кровотечений предлагается продолжить лечение клопидогрелом в стандартной дозировке.

Указанные соображения по оценке действия клопидогрела и модификации лечения на основании ОПТ, по всей видимости, также справедливы и для генетического тестирования. Какому тесту — функциональному или генетическому отдавать предпочтение, не ясно. Определенным недостатком функциональных тестов является необходимость предварительного (за 6—24 ч) насыщения клопидогрелом. Кроме того, уровень ОПТ, в отличие от результатов генотипирования, подвержен влиянию значительного числа клинических факторов риска. Исследование фармакогенетики по сравнению с ОПТ было более продолжительным и трудоемким, однако совершенствование лабораторного оборудования и появление прикроватных систем позволяют получить данные фармакогенетического анализа уже в течение трех часов от момента забора крови, что фактически сопоставимо с быстротой оценки ОПТ. Таким образом, очевидно, следует ориентироваться на доступность того или иного теста в конкретном лечебном учреждении, трактуя его результаты в соответствии с имеющейся на сегодняшний день доказательной базой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая настоящий обзор, считаем целесообразным еще раз напомнить, что нарушенная чувствительность к клопидогрелу (высокая ОПТ

к АДФ и/или носительство аллельных вариантов низкой активности CYP2C19*) может рассматриваться как фактор риска неблагоприятных ишемических событий, в первую очередь — инфарктов миокарда и тромбозов стента после неотложных ЧКВ.

Персонализация антитромбоцитарной терапии, основанная на тестировании действия клопидогрела, не улучшала исходы больных в крупных рандомизированных исследованиях: GRAVITAS [27, 28], ARCTIC [29] и TRIGGER-PCI [43]. Эти исследования имели ряд серьезных ограничений, прежде всего — включение относительно легких больных, следствием чего была довольно низкая частота ишемических исходов. В исследованиях GRAVITAS и ARCTIC «усиленный» подход к лечению осуществлялся за счет удвоения дозы клопидогрела вместо назначения новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов. Кроме того, GRAVITAS характеризовалось «завышенной» (в сравнении с более поздними исследованиями и регистрами) отрезной точкой ОПТ, не позволившей выделить группу наиболее высокого ишемического риска [28]. Нельзя исключить, что оценка функции тромбоцитов или фармакогенетическое тестирование могут оказаться полезными при адекватном отборе больных и альтернативном назначении более активных препаратов при нарушенной чувствительности к клопидогрелу. Однако, существующей в настоящее время доказательной базы недостаточно для того, чтобы рекомендовать такой подход в рутинной практике. В первую очередь это касается стабильных больных, не имеющих ишемических осложнений, кровотечений или высокого риска их развития.

Вместе с тем, полностью игнорировать проблему нарушенной реакции на препарат было бы неправильным. Современные международные рекомендации считают возможной лабораторную оценку действия клопидогрела, если это

способно оказать влияние на дальнейший выбор лечения (табл. 3).

Высокая ОРТ к АДФ и/или носительство аллельных вариантов низкой активности CYP2C19* могут свидетельствовать об ослабленном действии клопидогрела. В случае высокого риска ишемических событий у таких больных при отсутствии противопоказаний предлагается замена клопидогрела на более активные препараты — празугрел или тикагрелор. Увеличение

дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно.

Адекватное подавление ОРТ к АДФ/нормальный генотип CYP2C19* предполагает отсутствие нарушений фармакодинамики клопидогрела. При относительно невысоком риске ишемических событий и/или высоком риске кровотечения предлагается продолжить лечение клопидогрелом в стандартной дозировке.



ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Ред. Руда М.Я. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, Приложение 1, 2007, 6(8): 415–500.
2. Национальные рекомендации по лечению ОКБ без стойкого подъема ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Ред. Грацианский Н.А. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, Приложение 1, 2006, 5: 411–440.
3. Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, Приложение 6, 2009, 8(6).
4. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
5. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC*, 61, 4: 78–140.
6. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 64, Issue 24, e139–e228.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2569–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
8. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
9. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 2014, 35, 209–215 doi:10.1093/eurheartj/ehs375.
10. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/ehs375.DC1/ehs375supp.pdf>.
11. Udaya S Tantry, Laurent Bonello, Daniel Aradi, for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2261–73.
12. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013, 382: 614–623.
13. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 7, 48(9): 1742–50.
14. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini G, Santini A, Paniccia R, Moschi G, Gori A, Abbate R, Antoniucci D. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 2312–7.
15. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*, 2007, Aug. 154(2): 221–31.
16. Aradi D, Collet J, Mair J et al. Platelet function testing in acute cardiac care — is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost*, 2015, 113: 221–230.
17. Hulot J, Collet J, Silvain J et al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration: A Systematic Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, Jul 6, 56(2): 134–43. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.071.
18. Stockbridge N. FDA Letter of Approval: May 5, 2009, NDA 20-839/S-040. U.S. Food and Drug Administration. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/020839_s040ltr.pdf. Accessed April 29, 2010.
19. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J et al. Stent Thrombosis in New-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With

- STEMI Undergoing Primary PCI A Report From SCAAR. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 16–24.
20. Loh JP, Torguson R, Pendyala LK et al. Impact of Early Versus Late Clopidogrel Discontinuation on Stent Thrombosis Following Percutaneous Coronary Intervention With First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1968–1976.
 21. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226–35.
 22. Xie Y, Mintz GS, Yang J et al. Clinical Outcome of Nonculprit Plaque Ruptures in Patients With Acute Coronary Syndrome in the PROSPECT Study. *J Am Coll Cardiol Img*, 2014, 7: 397–405.
 23. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155–66.
 24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
 25. Aradi D, Komycsi A, Price MJ et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013, Sep 1. 167(5): 2140–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.100.
 26. Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О., Джалилова Г.В., Илющенко Т.А. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2011, 2: 8–18.
 27. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011, Mar 16, 305(11): 1097–105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
 28. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*, 2011, 124: 1132–1137.
 29. Collet JP, Cuisset T, Rang O, et al for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2100–9.
 30. Parodi G, Marcucci R, Valentini R et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *J Am Med Assoc*, 2011, 306: 1215–1223.
 31. Aradi D, Tornyo A, Pinter T et al. Optimizing P2Y-receptor inhibition in acute coronary syndrome patients based on platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*, 2014, Mar 25, 63(11): 1061–70. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
 32. Mayer K, Schulz S, Bernlochner I et al. A comparative cohort study on personalized antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *Thromb Haemost*, 2014, 112: 342–351.
 33. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2018–2023.
 34. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, May 29, 59(22): 1928–37.
 35. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДПФ и риск кровоточивостей у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Freel*.
 36. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*, 2011, 306(20): 2221–2228.
 37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361.
 38. Karve AM, Seth M, Sharma M. Contemporary Use of Ticagrelor in Interventional Practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). *Am J Cardiol*, 2015, Jun 1 и 115(11): 1502-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.049.
 39. Damman P, Varenhorst C, Koul S et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]). *Am J Cardiol*, 2014, 113: 64e69.
 40. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. <http://acc.sagepub.com/content/early/2014/11/20/2048872614560505>.
 41. S Gandhi, B Zile, M K. Tan. Increased Uptake of Guideline Recommended Oral Antiplatelet Therapy: Insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Reflective. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.011.
 42. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первые московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*, 2013, 12: 4–13.
 43. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 2159–64.

ВОЗМОЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ ОШИБОК ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ МНО И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Е.В. ТИТАЕВА, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Несмотря на появление новых оральных антикоагулянтов, антагонисты витамина К (АВК) продолжают широко использоваться для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений, а у больных с искусственными клапанами сердца им пока нет альтернативы. При приеме АВК у больных синтезируются измененные факторы протромбинового комплекса (протромбин, фактор X, IX и VII, а также два компонента противосвертывающей системы — протеин С и протеин S), утратившие способность связываться с поверхностью фосфолипидов. В результате существенно снижается вероятность внутрисосудистого тромбообразования, но степень антикоагуляции индивидуальна и требует контроля для каждого пациента. Для контроля используется протромбиновый тест (ПТ-тест), в основе которого лежит определение времени свертывания плазмы пациента после добавления к ней тромбопластина и хлорида кальция (протромбинового времени). Тромбопластин — это экстракт тканей животных, содержащий тканевой фактор и фосфолипиды. Как показала практика, определение степени антикоагуляции по протромбиновому времени — непростая задача. Дело в том, что разные препараты тромбопластина обладают разной чувствительностью к снижению содержания факторов протромбинового комплекса, время свертывания нормальной и патологической плазмы зависит от используемого препарата тромбопластина и отличается даже для разных серий тромбопластина одного и того же производителя. Кроме того, протромбиновое время зависит от используемого метода (коагулометра). Специально для оценки степени антикоагуляции у больных, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами, ВОЗ была принята система представления результатов ПТ-теста в виде МНО (международного нормализованного отношения).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антагонисты витамина К, протромбиновый комплекс, тромбопластин, степень коагуляции, коагулометр

КАЛИБРОВКА ПРОТРОМБИНОВОГО ТЕСТА

В зависимости от источника получения различают тромбопластины из тканей человека, кроликов или крупного рогатого скота. Созданы также препараты тромбопластинов, содержащие рекомбинантный тканевый фактор человека. Тромбопластин, состоящий только из экстракта тканей, с добавлением хлорида каль-

ция, называют «простым». Существуют также «комбинированные» тромбопластины, которые помимо тканевого экстракта содержат адсорбированную бычью плазму в качестве источника дополнительного фактора V и фибриногена. В соответствии с рекомендациями ВОЗ очень важно корректно прокалибровать каждый используемый тромбопластин. Это необходимо для того, чтобы результаты определе-

ния МНО были воспроизводимы и сопоставимы независимо от источника происхождения и серии тромбопластина. ВОЗ была принята методика калибровки тромбопластина, основанная на линейной зависимости между логарифмами протромбинового времени, полученного на плазме больных, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами, и определенного с разными тромбопластинами. Методика подробно описана в технических сообщениях ВОЗ [1], а также в русскоязычной литературе [2]. В соответствии с требованиями ВОЗ для калибровки тромбопластина необходимо использовать свежую плазму, полученную не менее чем от 20 здоровых доноров, и патологическую, полученную не менее чем от 60 больных, находящихся в стабильной фазе терапии антагонистами витамина К [1]. Позднее было показано, что количество патологических плазм можно уменьшить до 20. С помощью этого метода определяется важный калибровочный параметр тромбопластина — международный индекс чувствительности (МИЧ), который характеризует чувствительность тромбопластина к содержанию активируемых факторов протромбинового комплекса. Чем выше значение МИЧ, тем менее чувствительным является тромбопластин. При использовании в работе тромбопластина с известным МИЧ результаты определения протромбинового времени можно выражать в единой шкале, а именно в виде МНО. Однако в дальнейшем было показано, что МИЧ тромбопластина зависит также и от особенностей применяемых в разных коагулометрах методов определения времени образования сгустков. Поэтому величина МНО, определенная с использованием одного тромбопластина, но на разных коагулометрах, может заметно отличаться. Для преодоления этой проблемы был предложен метод локальной калибровки пары «прибор — тромбопластин», заключающийся в использо-

вании четырех калибровочных плазм: одной нормальной и трех, полученных от больных, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами, с высокой, средней и низкой степенью антикоагуляции [3]. Другой особенностью этого метода калибровки является то, что он позволяет преодолеть проблему вычисления «среднего нормального протромбинового времени» (СНПВ).

Вычисление МНО заключается в возведении в степень МИЧ протромбинового отношения (ПО), которое определяется путем деления протромбинового времени (ПВ) плазмы больного на СНПВ:

$$\text{МНО} = \left[\frac{\text{ПВ больного}}{\text{СНПВ}} \right]^{\text{МИЧ}}$$

По рекомендованной ВОЗ методике для определения СНПВ необходимо измерить ПВ плазм 20 доноров и вычислить среднее геометрическое для полученного массива данных. Выполнение этой рекомендации в лаборатории клиники сопряжено с определенными трудностями, особенно если учесть, что это придется повторять при переходе к новой серии тромбопластина. Упрощенными, но тем не менее позволяющими в ряде случаев получить удовлетворительное качество определения, являются замена показателя СНПВ на ПВ пула плазм доноров, содержание факторов протромбинового комплекса в котором принимается за 100%, или вычисление соответствующего значения из калибровочного графика по Квику. Последнее представляется более реальным, т. к. для качественного приготовления пула плазм доноров необходимы условия для мгновенной заморозки аликвот и их хранения при температуре ≤ -70 °С.

Для построения калибровки по Квику необходима плазма-калибратор с известным значением %-ПТ. Универсальных, т. е. приемлемых для любой пары «реактив — прибор», калибра-

торов для протромбинового теста не существует. Проблема в том, что консерванты и стабилизаторы, добавляемые к плазме перед лиофилизацией, могут по-разному влиять на ПВ, определяемое с разными тромбопластинами и на разных приборах [4–7]. Поэтому этот подход к вычислению знаменателя формулы МНО, а также и %-ПТ по Квику приемлем только для указанных в паспорте калибратора реактивов и приборов.

К сожалению, некоторые отечественные производители тромбопластинов проигнорировали эту особенность ПТ-теста и в инструкциях по его выполнению предлагают очень простой способ вычисления эквивалента СМПВ, заключающийся в умножении измеренного в лаборатории ПВ контрольной (нормальной) плазмы на некий коэффициент (k , ПОпк). В действительности такой способ коррекции был бы возможен, если бы: 1) зависимость времени свертывания от содержания факторов описывалась бы линейным уравнением $y = ax$, т. е. графически выглядела бы как прямая, выходящая из начала координат; 2) понятия «контрольная плазма» и «калибратор» были бы синонимами.

ПРИМЕР ИЗ ПРАКТИКИ

Приведем пример проблемы, возникшей при построении калибровки ПТ-теста на импортном коагулометре с использованием отечественного тромбопластина (МИЧ = 1,2) и контрольной плазмы (рис.). По рекомендуемой производителем методике в лаборатории определили в дублях ПВ контрольной плазмы и трех ее разведений. Как видно из таблицы, параллельные измерения показали хорошее совпадение. Прибор выдал уравнение: $y = 0,0006x + 0,0061$, $R^2 = 0,973$ и калибровку принял, хотя линейность графика оставляла желать лучшего (рис.). Действительно, из уравне-

ния следует, что $PВ_{100\%}$ равно 6,5 сек, что много ниже, чем фактически измеренное на контрольной нормальной плазме в процессе калибровки, и 14,9 сек, рассчитанных по предложенному производителем k для определения МНО. По полученной калибровке 14,9 сек соответствует 66,5% ПТ по Квику. Естественно, что с контролем качества у лаборатории возникли проблемы.

На наш взгляд, одним из источников проблемы было использование 8-кратного разведения контрольной плазмы. Судя по видимому загибу калибровочного графика для данной пары «прибор — реактив», оно было явно избыточным. Действительно, при построении графика только по трем первым парам цифр его линейность повышается, и значение $PВ_{100\%} = 12,7$ сек, вычисленное по новой формуле, выглядит уже более правдоподобно. Тем не менее оно остается значительно ниже, чем «скорректированное» по предложенному производителем тромбопластина k , которому соответствует 82,6% ПТ по новой калибровке. Другой причиной расхождения $PВ_{100\%}$, рассчитанных из калибровки по Квику и по «поправочным» коэффициентам, является то, что в первом случае расчет основан на хорошо известной зависимости времени свертывания от содержания факторов ПТ-комплекса, а в другом — на линейной.

Нам могут возразить, что описан уникальный случай. Насколько это так, могут определить лаборатории, использующие столь оригинальный метод вычисления СМПВ ($PВ_{100\%}$). Данные циклов ФСВОК, в которых анализировались результаты определения в патологических плазмах ($МНО > 2$), свидетельствуют о том, что этот случай вряд ли является уникальным.

Косвенным признаком ошибки в определении $PВ_{100\%}$ (СМПВ) может служить характер распределения результатов ПТ-теста. У доноров, сотрудников, проходящих профосмотр, и

даже у большинства нетяжелых больных значения %-ПТ и МНО должны не просто попадать в диапазон нормальных значений, а распределяться примерно пополам выше и ниже 100% и 1 соответственно. Значительное смещение в одну или другую сторону является серьезным основанием для проверки правильности определения ПВ_{100%} (СНПВ), даже если результаты контроля качества в области нормы являются удовлетворительными.

Особенностью ПТ-теста является то, что вероятность выявления ошибки в определении СНПВ или МИЧ возрастает с увеличением МНО. Поэтому контроль качества теста должен обязательно включать образцы со значениями вблизи верхней и нижней границ терапевтической области (40—20%-ПТ, МНО 2—3,5).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТРОМБИНА В КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ

Использование капиллярной крови для анализа представляется привлекательным, т. к. не требует пункции вены и центрифугирования крови, однако при кажущейся простоте в действительности сопряжено с рядом проблем.

Первая и главная заключается в большей вероятности активации свертывания при заборе капиллярной крови. Кровь, проходя через поврежденную ткань, контактирует с тромбогенной поверхностью и может активироваться. Это увеличивает вероятность преаналитической ошибки. Быстро и аккуратно собрать даже 50 мкл крови — минимум, который необходим для одного определения с обычным тромбопластином при рабочем объеме кюветы коагулометра 150 мкл, — удается не всегда. В капилляре кровь с антикоагулянтом практически не перемешивается, поэтому предварительный забор цитрата в капилляр проблему не решает, а только усложняет процедуру определения, т. к. требует использования стерильного цитрата.

Вторая проблема связана со сложностью калибровки и отсутствием адекватной системы контроля качества для предлагаемых отечественными производителями тромбопластинов методик выполнения ПТ-теста, предполагающих использование цельной крови и обычного тромбопластина. Более высокая вязкость и плотность крови по сравнению с плазмой снижает эффективность перемешивания реакционной смеси в кювете коагулометра, что может отразиться на результате анализа быстро протекающих реакций, к которым относится ПТ-тест.

Определение протромбина в капиллярной крови возможно с применением комбинированных реактивов, в состав которых кроме тромбопластина входят фибриноген и фактор V. Наличие этих добавок позволяет выполнять определение с использованием всего 10—20 мкл капиллярной крови, что составляет 1/20 от конечного объема среды реакции. Тест может выполняться вручную или на механических коагулометрах. Высокое разведение крови реактивом позволяет использовать для контроля качества лиофилизированные плазмы, которые вносятся в объеме 1/2 от объема крови. Влиянием клеток крови (<3% от объема реакционной среды) в этом случае можно пренебречь. Однако на ПВ цельной крови величина гематокрита оказывает значительное влияние. Поэтому калибровка реактива для определения ПВ цельной крови должна включать также и построение номограммы, позволяющей скорректировать влияние гематокрита.

Многие из перечисленных выше проблем были решены разработкой экспресс-анализаторов МНО, в которых применяются прекалиброванные тест-полоски, содержащие рекомбинантный тромбопластин. Такая технология обеспечивает возможность определения МНО в течение ~1 мин с использованием малых объемов (~8 мкл) капиллярной крови. Это



«Одна минута, одна капля крови!»



*Система CoaguChek® XS Plus –
портативный прибор для кабинета врача.
Быстрый и точный анализ МНО.**

РФ/000000

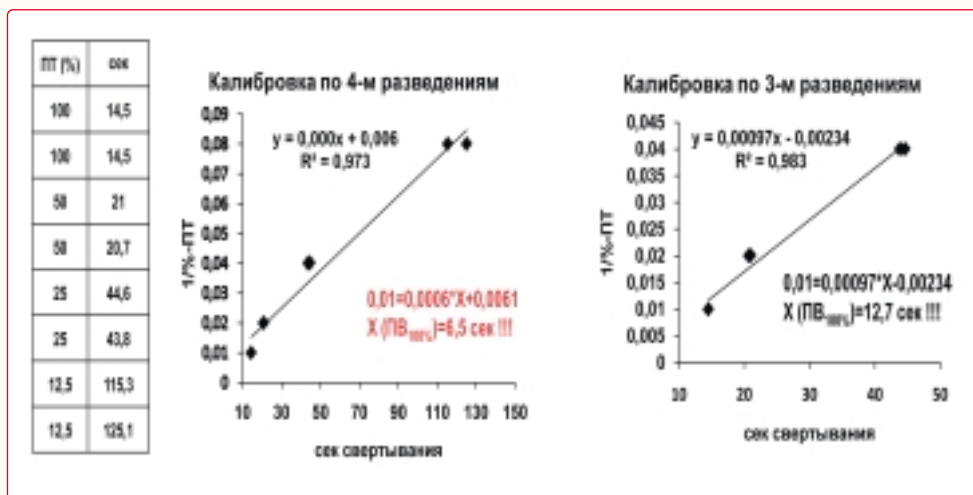
* Международное стандартизованное соотношение.
CoaguChek® и Потому что это моя жизнь – являются товарными знаками Roche. © Roche 2012.
ООО «Рош Диагностика Рус», 115114, Россия, г. Москва, ул. Петликовского, 2, с. 2, БЦ «Безопасный План»
Центр Обслуживания Клиентов CoaguChek®: +7 800 100 18 08, www.coagu.chek.ru
Контактный центр: РФ, г. Москва, МП ФСЗ 2081103000 от 24.12.07

КоагуЧек®

Потому что это моя жизнь



РИСУНОК. Влияние разведения
контрольной плазмы на измеряемое протромбиновое время



представляется особенно важным при необходимости выполнения анализов у новорожденных, в экстренных ситуациях, а также непосредственно в кабинете врача, который наблюдает больных, принимающих антагонисты витамина К [9-11]. Согласно Приказу МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. №918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», в стандарт оснащения кардиологического кабинета входит портативный аппарат для экспресс-определения МНО.

САМОКОНТРОЛЬ МНО

Основной проблемой лечения АВК является необходимость регулярного контроля уровня антикоагуляции. Особую проблему это создает для пожилых, проживающих вдали от крупных городов, а также тех, чья работа связана с длительными командировками. Преодолеть эти трудности можно с помощью портативных ко-

агулометров для самостоятельного определения МНО. Кроме того, по данным ряда исследований, самостоятельное мониторирование МНО уменьшает риск осложнений терапии и существенно облегчает подбор, а при необходимости и коррекцию дозы антикоагулянта.

Для оценки качества терапии АВК обычно учитывают продолжительность времени, при котором значение МНО находится в терапевтической области (ВТО), и частоту критических значений МНО, т. е. значений меньше 1,5 или больше 5, при которых существенно возрастает вероятность развития осложнений. Результаты мета-анализа 53 исследований больных ТГВ/ТЭЛА, находящихся на терапии АВК, показали, что 58% от всех случаев тромбозов пришлось на период (25% времени), когда уровень антикоагуляции был ниже, а 48% больших кровотечений — соответственно на период (15% времени), когда уровень антикоагуляции был выше терапевтического [8]. По данным этого анализа, среднее ВТО составило ~61%, а в больших тща-

тельно контролируемых исследованиях, в которых сравнивалась эффективность варфарина с новыми оральными антикоагулянтами, ВТО варьировало в пределах 55–68% [11].

Результаты большого ретроспективного исследования STABLE, в котором был проведен анализ более 29 000 больных из рутинной клинической практики, показали, что при самоконтроле МНО с помощью портативных коагулометров ВТО составило 69,7%. Анализ разных возрастных групп показал, что даже у пациентов старше 75 лет самоконтроль позволяет достичь такого уровня стабильности антикоагуляции [12]. В другом исследовании, в котором сравнивали результаты самоконтроля МНО с использованием двух портативных коагулометров CoaguChek XS и INRatio2, ВТО составило 68,9% для стандартного диапазона МНО 2–3 и 87,9% для расширенного диапазона МНО 2–3,5. Частота выявления критических значений МНО (<1,5 или >5) составила всего 2,4% [13].

Обеспечение более высокой эффективности и безопасности терапии АВК при самоконтроле уровня антикоагуляции подтверждают

данные мета-анализов о снижении риска смерти на 26–42%, тромбоемболических осложнений на 50%, а больших кровотечений на 35% [14].

В целом можно сделать заключение, что определение МНО с помощью портативных коагулометров значительно облегчает больным процедуру контроля терапии АВК. При налаженной системе обучения пациентов и контроля со стороны специалистов этот метод позволяет также снизить количество неблагоприятных исходов терапии.

Сравнение результатов определения МНО на двух портативных мониторах CoaguChek XS (для самоконтроля МНО пациентом дома) и CoaguChek XS Plus (профессиональная версия для врача или экспресс-лаборатории) с полученными при параллельном определении лабораторным эталонным методом показало хорошее совпадение данных. В терапевтическом диапазоне коэффициенты вариации (CV) были <4,5% для капиллярной и <3,5% для венозной крови [15–17].



ИСТОЧНИКИ

1. Guidelines for thromboplastin and plasma used to control oral anticoagulant therapy. WHO Technical Report Series, 889, 1999.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М., 1999, с. 217–243.
3. Houbouyan LL, Goguel AF. Long-term French experience in INR standardization by a procedure using plasma calibrants. *Am J Clin Pathol*, 1997. 108: 83–9.
4. Poller L, Barrowcliffe TW, Van Den Besselaar AMHP, Jespersen J, Tripodi A, Houghton D. The European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA) Evaluation of a Set of Lyophilized Normal Plasmas to Establish the Normal Prothrombin Time for Coagulometer Systems. *Thromb Haemost*, 1998: 122–128.
5. Van Den Besselaar AMHP, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, Tripodi A. On behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the ISTH. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost*, 2004. 2: 1946–53.

6. Poller L, Ibrahim S, Keown M, Pattison A, Jespersen J. The prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) Line: derivation of local INR with commercial thromboplastins and coagulometers — two independent studies. *J Thromb Haemost*, 2011. 9: 140–8.
7. Tripodi A, Chantarangkul V, Legnani C, Frontoni R, Testa S. Discrepancy of the international normalized ratio observed in the external quality assessment survey: a cause for concern. *J Thromb Haemost*, 2012. 10: 714–6.
8. Mearns ES, Kohn CG, Song J-S et al. Meta-Analysis to Assess the Quality of International Normalized Ratio Control and Associated Outcomes in Venous Thromboembolism Patients. *Thrombosis Research*, 2014. 134: 310–319.
9. Iijima S, Baba T, Ueno D, Ohishi A. International normalized ratio testing with point-of-care coagulometer in healthy term neonates. *BMC Pediatr*, 2014. 14: 179. doi: 10.1186/1471-2431-14-179.
10. Ebner M, Peter A, Spencer C, Hartig F, Birschmann I, Kuhn J, Wolf M, Winter N, Russo F, Zuern CS, Blumenstock G, Ziemann U, Poli S. Point-of-Care testing of coagulation in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants. *Stroke*, 2015. 46(10): 2741-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010148.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2013. published online Dec 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
12. DeSantis G, Hogan-Schlientz J, Liska G et al. STABLE Results: Warfarin Home Monitoring Achieves Excellent INR Control. *Am J Manag Care*, 2014. 20 (3): 202–209.
13. Brouwer JLP, Stoevelaar H, Sucker C. The Clinical Impact of Different Coagulometers on Patients Outcomes. *Adv Ther*, 2014. 31: 639–656.
14. Heneghan C, Ward A, Perera R et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2012. 379: 322–34.
15. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS System. *Thromb Res*, 2008. 123: 381–389.
16. Deom A, Reber G, Tsakiris DA et al. Evaluation of the CoaguChek XS Plus system in a Swiss community setting. *Thromb Haemost*, 2009. 101: 988–990.
17. Van den Besselaar AMHP, Pequeriaux NCV, Ebben M, et al. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with international standard thromboplastin. *J Clin Pathol*, 2012. 65: 1031–1035.

Оригинальное исследование

ИНТЕНСИВНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

Г.А. БЕРЕЗОВСКАЯ^{1,3}, к.м.н., Н.Н. ПЕТРИЩЕВ^{1,3}, д.м.н., профессор, Л.П. ПАПАЯН², д.м.н., профессор, М.А. КАРПЕНКО³, д.м.н., профессор, О.А. СМИРНОВА², к.м.н., Т.В. ЛАЗОВСКАЯ⁴, О.С. НАПАЛКОВА¹

Цель исследования — изучить возможности использования теста генерации тромбина (ТГТ) в бедной тромбоцитами плазме для оценки вклада системы протеина С в развитие гиперкоагуляции у больных ИБС после интракоронарного стентирования. Материалом для исследования являлась венозная кровь 63 больных ИБС в возрасте от 53 до 77 лет, полученная до и через сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), получавших антиагрегантные и антикоагулянтные препараты в стандартных дозировках, а также 35 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без клинических проявлений ИБС и не получавших данные препараты с какой-либо другой целью. При обследовании выполнялись стандартные коагулологические исследования. Для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ в бедной тромбоцитами плазме была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM). Стандартные коагулологические тесты выявили изменения гемостаза, соответствующие патогенезу ИБС и действию антитромботических препаратов. Среди показателей ТГТ было выявлено увеличение ETP и Peak thrombin у больных ИБС после ЧКВ по отношению к контрольным и к исходным значениям, что свидетельствовало об усилении гиперкоагуляции после вмешательства. Также было выявлено уменьшение процента снижения показателей ТГТ при добавлении TM. Наиболее значимым под воздействием TM оказалось уменьшение процента снижения ETP, Peak thrombin и ttPeak, что свидетельствовало о вкладе снижения активности системы протеина С в развитие гиперкоагуляции после ЧКВ. Используемая в данном исследовании модифицированная постановка ТГТ в бедной тромбоцитами плазме может применяться в клинической практике для оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза и снижения чувствительности к TM, характеризующей активность системы протеина С по степени снижения показателей теста, выполненного в плазме без и с добавлением rh-TM.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тест генерации тромбина, тромбомодулин, система протеина С, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург;

⁴ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург;

Тромботические осложнения в интраоперационном и в раннем послеоперационном периодах после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) возникают в результате активации тромбоцитарно-сосудистого и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза, что делает необходимым назначение антиагрегантных и антикоагулянтных препа-

ратов. Недостаточная эффективность данной терапии в ряде случаев объясняется не только наличием не учитываемых в рутинной клинической практике протромбогенных факторов, но и невозможностью влияния на них анти-тромботическими препаратами с известными механизмами действия. Одним из таких факторов является изменение активности системы протеина С, анти тромботический эффект которой связан с ограничением образования тромбина и повышением фибринолитической активности крови [1]. Снижение активности системы протеина С чаще ассоциируют с развитием венозных тромбозов [2, 3]. В развитии артериальных тромбозов значение данной системы также велико [4], однако в литературе нет единого мнения по поводу ее роли в патогенезе тромбозов стентов [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить возможности использования теста генерации тромбина (ТГТ) для оценки вклада системы протеина С в развитие гиперкоагуляции у больных ИБС после интракоронарного стентирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 63 больных (13 женщин и 50 мужчин) ИБС в возрасте от 53 до 77 лет до и через сутки после планового ЧКВ. Стенты с лекарственным (антипролиферативным) покрытием были установлены у 14 больных, без лекарственного покрытия — у 44 пациентов. 5 больным были установлены стенты обоих видов. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг и клопидогрел в дозе 600 мг за сутки до ЧКВ. После вмешательства доза АСК 300 мг в сутки сохранялась вплоть до выписки из стационара, а до-

за клопидогрела (75 мг в сутки) в некоторых случаях в первые 7 дней увеличивалась до 150 мг в сутки. В периоперационном и раннем послеоперационном периодах применялся также нефракционированный гепарин в виде в/в инфузии под контролем АЧТВ или эноксапарин из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки, доза снижалась у больных старше 75 лет (0,75 мг/кг 2 раза в сутки) и со СКФ <30 мл/мин (1 мг/кг 1 раз в сутки). В исследовании использовалась венозная кровь, полученная накануне вмешательства и через сутки после ЧКВ. Следовательно, первый образец крови был получен только на фоне нагрузочных доз антиагрегантов, а второй — на фоне антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов.

В контрольную группу вошли 35 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых людей без клинических проявлений ИБС и не принимающих антиагрегантные и антикоагулянтные препараты с какой-либо иной целью.

Коагулогические параметры определяли на автоматическом коагулометре STA-Compact (Diagnostics Stago, Швейцария) с использованием реагентов от производителя. Исследовались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), протромбин по Квику (ПТ, %), содержание фибриногена (г/л) и D-димеров (с использованием латексной агглютинации) (мкг/мл), активность анти тромбина (АТ,%) и МНО. Исследования крови проводились в ЦКДЛ ФГБУ СЗФМИЦ.

Постановка и анализ результатов теста генерации тромбина (ТГТ) выполнялись согласно методике, предложенной Hemker H. et al в 2003 г. [6]. В соответствии с поставленными задачами в данном исследовании использовали плазму крови, бедную тромбоцитами. Для стандартизации ТГТ образцы крови отбирали в вакуумные пробирки VACUETT®, содержащие в качестве консерванта 3,2% (0,109

М) раствор цитрата натрия при соотношении антикоагулянта и крови 1:9. Бестромбоцитарная плазма для исследования была подготовлена путем последовательного двойного центрифугирования образцов крови: при 130 g в течение 10 мин и 2500 g в течение 30 мин. Для постановки ТГТ были использованы реагенты производства Thrombinoscope bv (Нидерланды). Триггерный реагент PPP-Reagent 5pM содержал смесь рекомбинантного человеческого тканевого фактора (rh-TF) в конечной концентрации 5 пМоль и прокагулянтных фосфолипидов. Смесь специфичного для тромбина флюорогенного субстрата и CaCl₂ подготавливалась перед каждой постановкой теста из реагентов Fluo-Buffer и Fluo-Substrate.

Для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM) [7–9]. Калибровка производилась параллельно с генерацией тромбина в каждом исследуемом образце плазмы при помощи реагента Thrombin Calibrator. Постановка ТГТ проводилась в дублях на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent[®], оборудованном диспенсером производства ThermoFisher SCIENTIFIC (Финляндия). Построение и расчет показателей тромбограмм генерации тромбина осуществлялись при помощи программного обеспечения Thrombinoscope[®] версия 3.0.0.26.

Оценивали следующие показатели ТГТ: LT (Lag Time) — время инициации свертывания (мин); Peak (Peak thrombin) — пиковая концентрация тромбина, (нМ); ttPeak (time to peak) — время достижения пика (мин); ЕТР (Endogenous Thrombin Potential) — эндогенный тромбиновый потенциал (нМ/мин). V (Velocity Index) — скорость образования тромбина (нМ/мин), которую рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{Peak}{ttPeak - Lag\ time}$$

Для определения чувствительности к тромбомодулину (%) использовали показатели ТГТ, полученные в параллельной постановке с добавлением и без добавления тромбомодулина по формуле

$$\text{Чувствительность к тромбомодулину} = \frac{X_{(\text{без rh-TM})} - X_{(\text{с rh-TM})}}{X_{(\text{без rh-TM})}} \times 100\% ,$$

где X — показатель тромбограммы. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS 20.0. Оценка достоверности различий между двумя зависимыми выборками ввиду их достаточного объема проводилась с использованием t-критерия для средних (значения приведены в таблицах с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами), различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ таблиц сопряженности проводился по критерию хи-квадрат также на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ коагулограмм, выполненных в контрольной группе, а также у больных ИБС до ЧКВ и в первые сутки после вмешательства, показал, что значения большинства показателей не выходят за рамки референтных значений (табл. 1). Исключение составил фибриноген, содержание которого в крови больных ИБС было значительно повышено как до ЧКВ, так и после вмешательства, что может быть связано с развитием воспаления при ИБС как одного из патогенетических механизмов атеросклероза [10]. Выявленное статистически значимое увеличение ак-

ТАБЛИЦА 1. Показатели коагулограммы

Показатели	Референсные значения	Контрольная группа n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
			До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
			Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
Протромбин по Квику, %	80—120	105 110 114	94 98,79 132	p = 0,001	92,7 95,6 98,4	p < 0,001	p = 0,035
АЧТВ, с	28,0—40,0	32,3 33,5 34,8	35,31 36,46 37,61	p = 0,001	34,99 36,11 37,23	p = 0,008	–
Фибриноген, г/л	2,0—4,0	3,21 3,47 3,73	3,53 4,82 6,1	p < 0,001	4,21 4,47 4,73	p < 0,001	–
Антитромбин, %	80—120	86,9 90,4 93,8	96,0 100,2 104,5	p = 0,013	92,8 98,5 104,0	–	–
МНО	0,65—1,11	0,937 0,966 0,995	0,99 1,01 1,03	p = 0,001	1,02 1,04 1,05	p < 0,001	p = 0,030
D-димеры, мкг/мл	0,000—0,500	0,19 0,23 0,28	0,34 0,45 0,56	p = 0,01	0,34 0,46 0,57	p = 0,06	–

тивности антитромбина до вмешательства по сравнению с контрольными значениями, возможно, связано с назначением в эти сроки нагрузочных доз антиагрегантных препаратов, т. к. в литературе имеются данные о дозозависимом повышении активности антитромбина под воздействием клопидогрела [10].

Уменьшение уровня протромбина по Квику, увеличение АЧТВ и МНО у больных после вмешательства связаны с наличием в терапии ан-

тикоагулянтов, а до ЧКВ, вероятно, также обусловлено влиянием больших доз антиагрегантов на плазменно-коагуляционное звено гемостаза [11—13].

При анализе показателей тромбограмм выявлены следующие изменения. Время инициации свертывания (LT) статистически значимо увеличивалось у больных ИБС по сравнению с контрольными значениями как до ЧКВ, так и после вмешательства лишь в по-

ТАБЛИЦА 2. Время инициации свертывания крови у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контрольная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
LT, мин	2,42 2,64 2,85	2,94 3,09 3,23	p = 0,001	2,79 2,94 3,09	p = 0,013	–
LT с rh-TM, мин	2,38 2,53 2,67	2,57 2,66 2,75	–	2,64 2,76 2,88	p = 0,019	–
Снижение LT, %	-2,24 2,23 6,9	10,4 12,9 15,3	p < 0,001	2,4 5,1 7,7	–	p < 0,001

становке без ТМ. В постановке с добавлением ТМ статистически значимое увеличение было выявлено у больных только после ЧКВ (табл. 2).

Один из наиболее значимых факторов, влияющий на продолжительность LT, — уровень ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Известно, что в атеросклеротически измененных сосудах уровень TFPI повышается. Это одна из причин увеличения продолжительности LT у таких больных [14].

Статистически значимое увеличение ЕТР было выявлено лишь в постановке с ТМ, которая наиболее убедительно демонстрирует развитие гиперкоагуляции, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с больными ИБС до ЧКВ (табл. 3).

Уменьшение чувствительности к ТМ у больных ИБС до ЧКВ и особенно после вмешательства, свидетельствует о том, что одной из причин этого является снижение активности системы протеина С как одного из основных антикоагулянтных факторов (табл. 3).

Пиковые концентрации тромбина (Peak) не отличались от контрольных значений в обоих вариантах постановки ТГТ ни до ЧКВ, ни после вмешательства. Статистически зна-

чимое увеличение данного показателя было выявлено у больных ИБС после ЧКВ. Уменьшение процента снижения Peak в эти сроки подтверждает угнетение активности системы протеина С, статистически значимое по сравнению с контрольными значениями и по сравнению с больными до ЧКВ (табл. 4).

В нашем исследовании не было выявлено снижения показателей ЕТР менее чем на 23% и Peak менее чем на 15% при постановке ТГТ с rh-ТМ, которое могло быть связано с недостаточной чувствительностью системы гемостаза к добавляемому ТМ в результате АРС-резистентности [15].

Время достижения пиковых концентраций тромбина у больных ИБС до ЧКВ статистически значимо отличается от значений в контрольной группе и значений у этих же больных после вмешательства (табл. 5). Статистически значимое уменьшение скорости образования тромбина было выявлено лишь в постановке с ТМ у больных ИБС до ЧКВ по сравнению с контрольными значениями. Процент снижения V также снижался у больных ИБС до и после ЧКВ, но статистически значимыми эти отличия не были.

Результаты корреляционного анализа между показателями рутинных коагулологических тес-

ТАБЛИЦА 3. Эндогенный тромбиновый потенциал у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль- ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		1-е сутки после ЧКВ, n = 63		
		Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	
ЕТР, нМ•мин	1631 ¹⁷⁴⁰ ₁₈₄₉	1637 ¹⁷⁴⁵ ₁₈₅₂	–	1738 ¹⁸³⁸ ₁₉₃₈	–	–
ЕТР с rh-ТМ, нМ•мин	768 ⁹²² ₁₀₇₆	876 ⁹⁷⁶ ₁₀₇₆	–	1065 ¹¹⁸¹ ₁₂₉₈	p = 0,008	p = 0,02
Снижение ЕТР, %	41,1 ^{47,8} _{54,5}	39,4 ^{44,3} _{49,3}	–	31,6 ^{36,4} _{41,2}	p = 0,005	p = 0,002

ТАБЛИЦА 4. Пиковые концентрации тромбина у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль-ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
Peak, нМ	253 279 306	229 249 268	–	252 270 288	–	–
Peak с rh-ТМ, нМ	150 180 210	149 167 184	–	180 201 222	–	p = 0,004
Снижение Peak, %	31,3 37,2 43,2	28,2 33,4 38,6	–	22,8 27,6 32,3	p = 0,011	p < 0,032

ТАБЛИЦА 5. Время достижения пиковых концентраций тромбина у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль-ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
ttPeak, мин	5,61 6,11 6,6	6,58 6,97 7,36	p = 0,009	6,14 6,5 6,86	–	p = 0,021
ttPeak с rh-ТМ, мин	4,93 5,19 5,44	5,45 5,62 5,79	p = 0,005	5,42 5,61 5,79	p = 0,008	–
Снижение ttPeak, %	9,2 13,1 17,1	15 17,7 20,4	–	9,2 12 14,9	–	p < 0,001

тов и ТГТ свидетельствуют лишь о наличии слабой отрицательной корреляционной связи между концентрацией антитромбина и эндогенным тромбиновым потенциалом до проведения ЧКВ ($r = -0,3$; $p = 0,048$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы сопровождается нарушениями в системе гемостаза. У больных ИБС в случае дестабилизации атероскле-

ротической бляшки и/или интракоронарного вмешательства ситуацию осложняют повреждение покрышки бляшки и стенки сосуда, развитие воспаления и активация апоптоза клеток, прежде всего тромбоцитов и эндотелиоцитов [16].

С помощью рутинных коагулологических тестов мы не выявили наличия гиперкоагуляции, описываемой рядом авторов [13, 17], у больных ИБС (табл. 1).

По-видимому, это связано с эффективностью базисной терапии, все препараты которой так или иначе влияют на гемостаз, а также с на-

ТАБЛИЦА 6. Скорость образования тромбина у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль-ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
V, нМ/мин	74,4 ^{92,4} _{110,4}	63,4 ^{72,9} _{80,5}	–	74,1 ⁸³ _{91,9}	–	–
V с rh-TM, нМ/мин	57,1 ^{74,3} _{91,5}	52 ^{59,4} _{66,7}	–	64,4 ⁷³ _{81,6}	–	p = 0,005
Снижение V, %	13,5 ^{20,2} ₂₇	6,1 ¹⁴ _{21,9}	–	5,7 ^{11,5} _{17,4}	–	–

значением нагрузочных доз антиагрегантов (600 мг клопидогрела и 300 мг ацетилсалициловой кислоты) перед планируемым ЧКВ, что согласуется с литературными данными о наличии антикоагулянтных свойств у антиагрегантных препаратов [11, 13]. Одной из возможных причин этого является увеличение активности антитромбина на фоне приема клопидогрела, впервые описанное З.С. Баркаганом с соавт. в 2005 г. Однако до сих пор нет точного представления о механизмах развития данного эффекта.

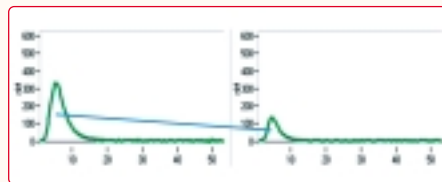
Повышение уровня фибриногена, не являющегося строго специфичным для диагностики гиперкоагуляции, особенно при отсутствии повышения других показателей, также не рассматривалось нами как проявление гиперкоагуляции. Одной из предпосылок к

проведению данного исследования явилось предположение о том, что причиной развития тромботических осложнений после ЧКВ является изменение активности антикоагулянтных систем, в том числе системы протеина С. Поскольку стандартная постановка ТГТ без добавления rh-TM характеризует состояние системы

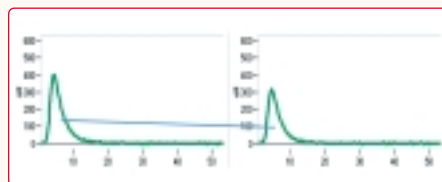
гемостаза без учета влияния системы протеина С, в нашей работе использована модифицированная постановка ТГТ, позволяющая не только оценить стандартные параметры генерации тромбина, но и определить чувствительность к ТМ по степени снижения показателей в плазме без и с добавлением rh-TM (рис.).

Выявленное удлинение LT у больных ИБС после ЧКВ можно объяснить применением антикоагулянтов в периперационном и в

РИСУНОК. Тест генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме в параллельных постановках: без добавления тромбомодулина и с добавлением тромбомодулина до и после чрескожного коронарного вмешательства



а) до ЧКВ



б) после ЧКВ

раннем послеоперационном периодах (табл. 2) [18]. Увеличение данного показателя до вмешательства, на наш взгляд, может быть связано с применением антиагрегантных препаратов, наличие антикоагулянтных эффектов у которых не вызывает сомнения [11, 13]. Мы связываем удлинение ЛТ до ЧКВ с использованием именно нагрузочных доз антиагрегантных препаратов, поскольку ранее нами было описано отсутствие влияния стандартных доз данных препаратов на показатели ТГТ в бедной тромбоцитами плазме у больных ИБС [19].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее информативными для оценки активности системы протеина С у больных ИБС, подвергшихся ЧКВ, являются количественные показатели ТГТ (ЕТР и Peak), что согласуется с имеющимися на данный момент общими представлениями о прогностической ценности показателей данного теста [20], а также — процент снижения данных показателей после добавления ТМ.

Хорошо известно, что активация протеина С под воздействием тромбина происходит при участии ТМ, протеина S, рецептора протеина С на эндотелиальных клетках и С4-связывающего протеина [1]. Наличие тесной взаимосвязи между этими факторами свидетельствует о существовании единой системы протеина С. Среди причин, понижающих активность данной системы у пациентов после ЧКВ, могут быть названы прежде всего воспаление, сопровождающееся продукцией ФНО и ИЛ-1, и усиление экспонирования тканевого фактора на поверхности эндотелия [21]. При повреждении сосудистой стенки под воздействием провоспалительных цитокинов и ферментов фагоцитов происходит снижение продукции ТМ и перевод его в малоактивное состояние, свободное от связи с мембраной эндотелия, что наряду с повышением активности комплемента, приводящего к относительному увеличе-

нию количества связанного и уменьшению активного несвязанного протеина S, способствует развитию гиперкоагуляции. Снижение активности системы протеина С приводит также к угнетению фибринолиза, поскольку активированный протеин С способен связывать ингибитор активатора плазминогена-1 и подавлять его продукцию эндотелиальными клетками, а также усиливать активацию тканевого активатора плазминогена.

На основании полученных данных можно предположить, что развитие гиперкоагуляции у больных ИБС после ЧКВ и связанных с этим осложнений острых тромбозов стентов в раннем послеоперационном периоде может быть связано со снижением активности системы протеина С, обладающей прямыми антикоагулянтными свойствами, а также способностью угнетать воспаление и апоптоз, приводящими к усилению гиперкоагуляции и гиперагрегации [21–23].

Таким образом, использованная в данном исследовании модифицированная постановка ТГТ в бедной тромбоцитами плазме может применяться в клинической практике для оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза и снижения чувствительности к ТМ, характеризующей активность системы протеина С по степени снижения показателей теста, выполненного в плазме без и с добавлением rh-ТМ. При этом наиболее чувствительными к изменениям в системе гемостаза оказались показатели ТГТ в постановке с ТМ, а основным показателем состояния гемостаза — процент снижения эндогенного тромбинового потенциала. Не исключено, что после дополнительных исследований данный показатель может быть использован как самостоятельный маркер развития осложнений после ЧКВ, связанных не только с состоянием гемостаза.



ИСТОЧНИКИ

1. Bouwens EA, Stavenuiter F, Mosnier LO. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *J Thromb Haemost*, 2013. 11 Suppl 1: 242-53.
2. Mannucci PM, Franchini M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*, 2014. 7(6): 757-65.
3. Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Хаит Е.А., Николаева А.Е., Папаян Л.П. Тест генерации — условия постановки теста для выявления состояний гиперкоагуляции. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2011. 7: 35-38.
4. Tanalp AC, Oduncu V, Erkol A, Gözöbüyük G, Ozveren O, Dündar C et al. Soluble endothelial protein C receptor levels and protein C activity in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 2013. 24(3): 209-16.
5. Goel PK, Batra A. Protein C and/or protein S deficiency and occurrence of stent thrombosis: a hitherto unrecognized association. *J Interv Cardiol*, 2010. 6. 23(6): 560-4.
6. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003. 33: 4-15.
7. Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC, Ninet J, Negrier C. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype. *Thromb. Haemost.*, 2006. 96(5): 562-567.
8. Tripodi A, Martinelli I, Chantarangkul V, Battaglioli T, Clerici M, Mannucci PM. The endogenous thrombin potential and the risk of venous thromboembolism. *Thromb. Res.*, 2007. 121: 353-359.
9. Liesel S, Sandset PM, Mowinckel MC, Wisloff F. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test is associated with thrombotic events in patients with lupus anticoagulants. *J. Thromb. Haemost.*, 2007. 5(11): 2204-10.
10. Schuliga M. The Inflammatory Actions of Coagulant and Fibrinolytic Proteases in Disease. *Mediators Inflamm.*, 2015. 2015: 437695.
11. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Цыпкина Л.П., Мамаев А.Н. Влияние тиапиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2005. 3: 10-15.
12. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*, 2000. 14. 101(10): 1206-18.
13. Bratseth V, Pettersen AA, Opstad TB, Arnesen H, Seljeflot I. Markers of hypercoagulability in CAD patients. Effects of single aspirin and clopidogrel treatment. *Thromb J.*, 2012. 10(1): 12.
14. Mitchell CT, Kamineni A, Palmas W, Cushman M. Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2009. 207(1): 277-83.
15. Dielis AW, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Hamulyák K, Ten Cate H, Rosing J. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost*, 2008. 6(1): 125-31.
16. Borissoff JL, Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 5. 364(18): 1746-60.
17. Tantry US, Bliden KP, Suarez TA, Kreutz RP, Dichiaro J, Gurbel PA. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) study. *Platelets*, 2010. 21(5): 360-7.
18. Van Walderveen MC, Berry LR, Atkinson HM, Chan AK. Covalent antithrombin-heparin effect on thrombin-thrombomodulin and activated protein C reaction with factor V/Na. *Thromb Haemost*, 2010. 103(5): 910-9.
19. Березовская Г.А., Смирнова О.А., Петрицев Н.Н., Папаян Л.П., Карпенко М.А., Головина О.Г., Хромов-Борисов Н.Н. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*, 2015. 1: 40-50.
20. Lee K, Kim JE, Kwon J, Kim I, Yoon SS, Park S et al. Poor prognosis of hypocoagulability assessed by thrombin generation assay in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014. 25(3): 241-7.
21. Dahlback B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25: 1311-20.
22. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med*, 2010. 38: S18-25.
23. Rezaie AR. Regulation of the protein C anticoagulant and antiinflammatory pathways. *Curr Med Chem*. 2010. 17: 2059-69.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ И СИСТЕМЫ ПАТРОНАЖА БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н.,

научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии
Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, Москва

В работе в формате вопрос — ответ рассмотрены наиболее частые вопросы, касающиеся безопасности терапии и системы патронажа больных, принимающих варфарин. Антагонисты витамина К в настоящее время остаются наиболее используемыми в реальной клинической практике пероральными антикоагулянтами. Несмотря на накопленный большой клинический опыт, для практического врача не всегда просто бывает подобрать индивидуальную дозу варфарина.

? — **Нужно ли назначать антикоагулянты (варфарин или новые антикоагулянты) больному с персистирующей формой фибрилляции предсердий с частотой нарушений ритма 1 раз в год?**

Необходимость назначения антикоагулянтной терапии больному с фибрилляцией предсердий (ФП) определяется наличием факторов риска инсульта, а не формой аритмии, и успехом антиаритмической терапии. Проведенные еще в 90-х годах исследования продемонстрировали, что риск инсульта и системных эмболий сопоставим у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой ФП. Более того, по результатам суточного мониторирования ЭКГ было выявлено, что около четверти всех пациентов не чувствуют пароксизмы аритмии и, таким образом, не могут судить об истинной их частоте. Успех антиаритмической терапии, когда назначенный противоритмический препарат позволяет хорошо контролировать синусовый ритм, также не может служить основанием для неназначения антикоагулянтной терапии.

Поэтому независимо от формы ФП и успеха антиаритмической терапии у любого больного должен быть оценен риск инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Не показана антикоагулянтная терапия больным с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 0 и женщинам в возрасте <65 лет с изолированной ФП (но с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1 за счет женского пола). Всем больным с ФП, имеющим факторы риска тромбоэмболических осложнений (количество по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1 и более), при отсутствии противопоказаний показана антикоагулянтная терапия (варфарин или новые пероральные антикоагулянты).

? — **У пациента с искусственным протезом клапана сердца на фоне терапии варфарином 15 мг в сутки целевые значения МНО не достигаются. Как поступать в таком случае и не является ли данный пациент резистентным к варфарину?**

Причин недостижения целевых значений МНО несколько. Наиболее частыми причина-

ми, объясняющими отсутствие адекватной антикоагуляции при терапии варфарином, являются плохая приверженность пациентов лечению, высокое содержание витамина К в пище, прием препаратов, повышающих активность фермента *CYP2C9* (барбитураты, карбамазепин, антациды, эстрогены) и хроническое употребление алкоголя.

В первую очередь, необходимо исключить некомплаентность (пациент не принимает препарат и по своему усмотрению принимает заведомо меньшую дозу). Для исключения пищевых взаимодействий следует рекомендовать пациентам, принимающим варфарин, придерживаться одинакового режима питания, ограничить потребление сырых овощей (не более 250 мкг/сут в пересчете на содержание витамина К1), исключить прием любых биологически активных веществ и добавок к пище растительного происхождения и не принимать поливитамины, содержащие витамин К1.

После чего следует последовательно увеличивать дозу варфарина до достижения целевых значений МНО.

Вопрос о том, что считать истинной резистентностью к варфарину, остается до настоящего времени открытым. Говорить об истинной (фармакодинамической) резистентности стоит, если назначение дозы варфарина, превышающей 20 мг в сутки, не приводит к достижению терапевтического уровня антикоагуляции. Число таких случаев среди больных, по данным специализированных исследований, не превышает 1%. Ряд опубликованных клинических наблюдений свидетельствует о том, что некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта требуются и более высокие дозы варфарина (30—40 мг в сутки). Увеличения риска кровотечения при этом по современным представлениям о генетически обусловленных механизмах метаболизма вар-

фарина не наблюдается. Так как в первую очередь развитие чрезмерной гипокоагуляции происходит у пациентов — носителей полиморфизмов в генах *CYP2C9* и *VKORC1*, для которых характерны, наоборот, меньшая суточная доза варфарина и развитие чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений на фоне передозировки препарата.

При этом новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не могут являться альтернативой назначению варфарина больным с механическими клапанами сердца.

? — У больного с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, фибрилляцией предсердий и тромбом в левом предсердии, получающего терапию варфарином 2,5 мг в сутки, имеется хронический кровоточащий геморрой, обострение которого происходит при целевых значениях МНО. Какова тактика в таком случае?

Возникновение рецидивирующих кровотечений на фоне целевых значений МНО представляет собой непростую задачу. При наличии активного кровотечения (в данном случае геморроидального) терапия варфарином должна быть временно отменена. Необходимо провести комплексное обследование для выявления источника кровотечения (в данном случае не только консультация проктолога, но и проведение колоноскопии).

Устранение причины кровотечения является первостепенной задачей возможности возобновления антикоагулянтной терапии. При этом необходимо использовать как терапевтические, так и хирургические методы лечения (лигирование кровоточащих геморроидальных узлов). Возобновление терапии возможно только после прекращения кровотечения и устранения его источника.

? – Какова возможность и эффективность применения новых пероральных антикоагулянтов при тромбе в ушке левого предсердия?

Специальных исследований, посвященных назначению новых антикоагулянтов у больных с тромбом в ушке левого предсердия (УЛП), не проводилось.

В рекомендациях РКО от 2012 г. указано, что если у больного, которому планируется восстановление синусового ритма, при чреспищеводной ЭхоКГ выявлен тромб в УЛП, то в таком случае показано назначение варфарина или возможно использование низкомолекулярных гепаринов в дозах, рекомендованных для лечения венозного тромбоза.

С другой стороны, именно тромбоз УЛП (реже полости левого предсердия) и является источником тромбоэмболического инсульта и системных эмболий у больных с ФП. Частота тромбоза УЛП у больных с персистирующей и постоянной формой ФП перед проведением плановой кардиоверсии составляет по данным разных источников 2,5–35%. Однако эти данные не могут быть полностью экстраполированы на больных с хронической ФП, частота тромбоза УЛП у которых заведомо выше и может достигать 52–74%. То есть в соответствии с современными рекомендациями постоянная антикоагулянтная терапия (варфарином или новыми пероральными антикоагулянтами) показана больным с ФП и факторами риска ин-

сульта, среди которых есть и пациенты, имеющие тромбоз в УЛП. Возможность растворения тромба в УЛП на фоне назначения новых пероральных антикоагулянтов в специальных исследованиях не изучалась. Однако в последнее время появились опубликованные единичные клинические наблюдения о случаях лизиса тромба на фоне терапии апиксабаном и дабигатраном.

? – Можно ли проводить тромболитическую терапию при развитии ОКС у больного ФП, получающего терапию варфарином?

Использование антагонистов витамина К является относительным противопоказанием для применения тромболитической терапии. В инструкциях к некоторым фибринолитикам есть более четкое указание на значение МНО, являющегося ограничением для введения препарата. Так, для теноктеплазы компания-производитель указывает, что значение МНО >1,3 на фоне терапии варфарином является противопоказанием для введения препарата. В инструкциях к препаратам альтеплазы, урокиназы, проурокиназы, стрептокиназы таких указаний нет.

Вероятнее всего, наиболее оптимальным для пациента с ФП, получающего варфарин, в случае развития ОКС является первичная ангиопластика со стентированием, проведенные радиальным доступом.



19-Е ИЗДАНИЕ РУКОВОДСТВА ПО МЕДИЦИНЕ THE MERCK MANUAL НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

The Merck Manual – одно из старейших и наиболее авторитетных мировых руководств по клинической медицине. Содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

Издание предназначено для врачей всех специальностей, студентов медицинских вузов, интернов, преподавателей клинических дисциплин, специалистов, занимающихся научными исследованиями в области медицины.

Перевод на русский язык подготовлен ведущими российскими учеными под общей редакцией И.И. Дедова, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, вице-президента РАН.

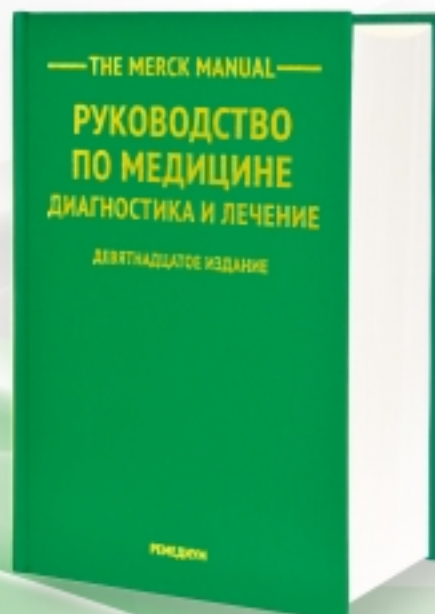
Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.remedium.ru> в разделе Медицинские издания.

Цена:

6 000 руб.

в т.ч. НДС

**ИЗДАЕТСЯ
С 1889 ГОДА**



ПО ВСЕМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ ПО ТЕЛЕФОНУ (495) 780-34-25
ИЛИ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ podpiska@remedium.ru

LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE

CURRENT TREATMENT FOR VENOUS THROMBOSIS

P.S. Laguta

Myasnikov Cardiology Institute RK NPK of the Ministry of Health of the Russian Federation

The term "Venous Thrombosis" (in English literature "Venous Thromboembolism") represents two diseases which are closely related to each other in terms of triggering events and clinical manifestations: lower extremity deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). It is known that PAT (symptomatic or asymptomatic) is discovered in most patients with DVT, and the clinical picture of PAT in most cases reveal (symptomatic or asymptomatic) DVT. Among cardiovascular diseases, venous thrombosis (VT) is ranked 3rd most common in the world with an annual incidence of 100-200 cases per 100,000 population, while fatal PE results in an annual rate of 60 deaths per 100,000 population [1]. It should be borne in mind that these figures are clearly underestimated, given the difficulties of diagnostics and the high incidence of asymptomatic or oligosymptomatic flow of DVT and PE. In addition, the fatal outcome is often the first and only manifestation of PE, and PE firmly holds third place among causes of sudden death [2]. The risk of PE markedly increases with age starting at 40 years old, and this risk double during each subsequent decade of life, and the number of patients with DVT and PE and, probably, deaths from these causes is expected to grow in the future [3].

KEYWORDS: arterial thrombosis, diagnostics, risk factors, treatment, anticoagulant therapy

DABIGATRAN ETEXILATE FOR THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

N.M. Vorobieva, Dr.scient.med,

E.P. Panchenko, Dr.scient.med, Professor

Russian Cardiology Research and Production Complex FGBU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

This article discusses the significant features and use of new oral anticoagulant dabigatran etexilate for the treatment of venous thromboembolic complications (VTE). The article presents the results of 4 randomized clinical studies: RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY and RE-SONATE. The RE-COVER and RE-COVER (II) studies com-

pared the effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in patients with acute episode of VTE, and RE-MEDY and RE-SONATE studies assessed the prolongation of dabigatran therapy in patients with VTE, who completed the main 3-6-month course of anticoagulant therapy. In addition, RE-MEDY study estimated efficacy of dabigatran compared with warfarin, and RE-SONATE study estimated one compared with placebo. RE-COVER, RE-COVER II and RE-MEDY showed that the efficacy of dabigatran (150 mg 2 times a day) for the prevention of recurrent and fatal episodes of VTE was not less than that of warfarin; on top of that, dabigatran was more efficient in reducing the risk of hemorrhagic complications. In RE-SONATE study, dabigatran showed a 92% reduction in risk of the VTE relapse compared to placebo, but a 2.9-fold increase in risk of large or small clinically significant bleeding.

KEYWORDS: venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, dabigatran, warfarin, anticoagulants

CURRENT TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS WITH ANTICOAGULANTS: APIXABAN

I.S. Yavelov, Dr.scient.med, senior researcher

Research Institute of Physical and Chemical Medicine FGBUN FMBA of Russia, Moscow

The article presents the review of clinical studies that determined the role of apixaban in the early treatment and long-term secondary prophylaxis of deep vein thrombosis and lower limbs and and/or pulmonary arteries embolism. It also defines a patient population for whom apixaban administration is justified on the basis of pilot studies and the clinical data accumulated to date at various clinics.

KEYWORDS: deep veins thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, oral anticoagulants, apixaban

EFFECT OF LONG-TERM ENOXAPARIN THERAPY ON RISK OF RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND RECANALIZATION OF THROMBOSED VEINS

N.M. Vorobyova¹, **O.V. Ermolina**¹, **T.V. Balakhonova**¹, **A.I. Kiriyyenko**², **E.P. Panchenko**

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex FGBU of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2GBOU VPO

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The article presents the results of its own study of the effect of long-term (not less than 30 days) enoxaparin therapy (1 mg/kg administered subcutaneously every 12h) on the risk of recurrent venous thromboembolic complications (VTE) and recanalization of thrombosed deep veins. The enoxaparin therapy was compared with a standard approach to treatment (unfractionated heparin for not less than 5 days followed by the administration of warfarin). The extended enoxaparin therapy was significantly more effective than standard treatment due to its impact on the risk of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and recanalization of thrombosed deep veins. On top of that, the effect of enoxaparin in the first month of treatment of VTE episodes last for the next 11 months. As a result, the extension of enoxaparin therapy was associated with an 88% reduction in the risk of DVT recurrence during 12 months of anticoagulant therapy and a 2.5-fold increase in the probability of recanalization of venous occlusions by the end of the first year of treatment compared with the standard therapy with unfractionated heparin and warfarin.

KEYWORDS: venous thromboembolic complications, deep veins thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, enoxaparin, unfractionated heparin, warfarin, recanalization

NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

E.P. Panchenko, Dr.scient.med, Professor
Myasnikov Clinical Cardiology Institute FGBU RKNPK of the Ministry of Health of the Russian Federation

About 10% of the adult population is diagnosed with chronic kidney disease (CKD), and its presence is associated with a high risk of developing cardiovascular diseases including ventricular fibrillation (VF). The long-term monitoring of patients has found a clear association between the degree of renal failure and risk of VF development. ARIC (1) study showed that a relative risk of VF development in patients with glomerular filtration rate (GFR) 15-29 ml/min was 3.2 (95% CI 2.0-5.0), and in

patients with normal GFR 1.3 (95% CI 1.1-1.6), $p < 0.0001$. GFR reduction is an independent predictor of VF development. The mechanism underlying the link between renal failure and risk of VF development is not fully clear.

KEYWORDS: oral anticoagulants, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, non-valvular atrial fibrillation, chronic kidney disease

PLACE OF TICAGRELOL IN THE NEW RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

A.D. Ehrlich, Dr.scient.med
Bauman City Clinical Hospital № 29 of the Moscow Health Department

This article presents the main results of large clinical studies that explored the efficacy and safety of antiplatelet agent, P2Y₁₂ inhibitor, ticagrelor. The PLATO, ATLANTIC and PAGASUS-TIMI-54 studies' results formed the basis for inclusion of ticagrelor in the clinical recommendations for the management of acute coronary syndrome (ACS). These guidelines designate ticagrelor as the main drug that should be added to acetylsalicylic acid as a component of dual antiplatelet therapy (DAT) in patients with ACS. The new 2015 recommendations for the management of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome not only give preference to ticagrelor over clopidogrel, but also make it possible for some patients with a high risk of coronary complications and low risk of bleeding to extend DAT for longer than 12 months. In addition, the article presents data on some ACS registers held in Russia to estimate the frequency of ticagrelor administration.

KEYWORDS: acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, ticagrelor, PLATO, ATLANTIC and PAGASUS-TIMI 54

CHOICE OF ANTIPLATELET THERAPY IN VARIOUS PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

E.P. Panchenko, Dr.scient.med, Professor
Myasnikov Clinical Cardiology Institute FGBU RKNPK of the Ministry of Health of the Russian Federation

Despite the high level of cardiology development, cardiovascular diseases remain a major cause of death worldwide. The acute coronary syndrome both with and without ST elevation occupy an increasingly prominent place among them. Dysfunction of the arterial

endothelium, chronic inflammation and damage of the atherosclerotic plaque cover, blood flow slowing, and formation of intravascular thrombus underlies various pathogenic forms of ACS. In this regard, the treatment and risk reduction of thrombotic complications of ACS is the main task of the physician in the management of this group of patients. The proposed article discusses optimizing antiplatelet therapy in patients with various ACS forms.

SUMMARY OF CONCLUSIONS FROM A CONSENSUS PANEL OF EXPERTS ON THE IMPORTANCE OF RIVAROXABAN IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS RECOVERING FROM ACUTE CORONARY SYNDROME

Expert Board: **M. Ya. Ruda**¹ (Chairman), Dr.scient.med, Prof., **A.I. Syrkin**², Dr.scient.med, Prof., **E.P. Panchenko**¹, Dr.scient.med, Prof., **I.S. Yavelov**¹, Prof., **O.V. Averkov**³, Dr.scient.med, Prof., **R.M. Shahnovich**¹, Dr.scient.med, **A.L. Komarov**¹, Dr.scient.med.

¹ Myasnikov Cardiology Institute RK NPK of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Health Department, Department of Internal Medicine FPK MR RUDN

Despite the widespread introduction of primary percutaneous coronary interventions (PCI) and the use of new powerful antiplatelet drugs for the management of patients with acute coronary syndrome (ACS) at high risk, the relapse rate of coronary events associated with atherothrombosis remains sufficiently high. In the CURE [1] study the prevalence of myocardial infarction (MI), cerebrovascular accident (CVA) and cardiovascular death (CVD) among patients with ACS without ST elevation, who received aspirin and clopidogrel within 12 months, was 9.3%, and in the PLATO [2] study the frequency of above complications in a group of high-risk patients with ACS, who received a new P2Y₁₂ inhibitor tikagrelor, amounted to 9.8%.

KEYWORDS: acute coronary syndrome, treatment, rivaroxaban, panel of experts

EVALUATION OF SENSITIVITY TO CLOPIDOGREL: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

A.L. Komarov

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The review deals with the laboratory assessment of clopidogrel effect in patients with CHD. The article presents the results of major studies that have demonstrated the relationship between the residual platelet reactivity level and drug pharmacogenetics abnormalities causing coronary complications. It discusses proposals of the international expert organizations on the assessment of sensitivity to clopidogrel and possible modifications of antiplatelet treatment.

KEYWORDS: pharmacogenetics, residual ADP platelet reactivity, antiplatelet therapy, percutaneous coronary intervention, thrombosis

CHALLENGES AND POSSIBLE SOLUTIONS IN DETERMINING INR

E.V. Titaeva, A.B. Dobrovolsky

Russian Cardiology Research and Production Complex FGBU of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Despite the development of new oral anticoagulants, vitamin K antagonists (VKA) continue to be widely used for the treatment and prevention of thromboembolic complications. On top of that, they have no alternative in patients with artificial heart valves. Receiving AVC results in the synthesis of modified factors of prothrombin-converting complex (prothrombin, factor X, IX and VII, as well as two components of the anticoagulant system — protein C and protein S) without capacity to bind with the phospholipid surface, which significantly reduces the likelihood of intravascular thrombosis, but the degree of anti-coagulation is individual and requires monitoring for each patient. Prothrombin test (PT test) is used to monitor the degree of anti-coagulation, which is based on determining the plasma clotting time in a patient after addition of thromboplastin and calcium chloride (prothrombin time). Thromboplastin is animal tissue extract containing tissue factor and phospholipids. In practice, the determination of the anti-coagulation degree by prothrombin time is no easy task. The fact of the matter is that various thromboplastin drugs have different sensitivity to the reduction of factors of prothrombin-converting complex; clotting time of normal and pathologic plasma depends on used thromboplastin and differs even for different series of thromboplastin supplied by the same manufacturer. In addition, prothrombin time depends on the method used (coagulometer). WHO had adopted a system of reporting the PT test results in the

form of INR (International normalized ratio) specifically to measure the degree of anti-coagulation in patients who receive oral anticoagulant therapy.

KEYWORDS: vitamin K antagonists, prothrombin complex, trombolastin, coagulation degree, coagulometer.

THE INTENSITY OF THROMBIN FORMATION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY STENTING

G.A.Berezovskaya^{1,3}, Cand.scient.med, **N.N.Petrishchev**^{1,3}, Dr.scient.med, Professor, **L.P.Papayan**², m.d., Professor, **M.A.Karpenko**³, Dr.scient.med, Professor, **O.A.Smirnova**², Cand.scient.med, **T.V.Lazovskaya**⁴, **O.S.Napalkova**¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University GBOU VPO, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

² Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology Federal Medical-Biological Agency FGBU, St. Petersburg

³ Almazov North-Western Federal Medical Research Center FGBU, Saint Petersburg

⁴ Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University FGBOU VPO, Saint Petersburg

This study is aimed at exploring the use of thrombin generation assay (TGA) in platelet-poor plasma to assess the contribution of the protein C system to the hypercoagulation development in patients with coronary heart disease (CHD) after intracoronary stenting. The study material, the venous blood, was taken in 63 patients with CHD at the age of 53 to 77 before and on Day 1 after the planned percutaneous coronary intervention (PCI) who were treated with antiplatelet agents and antithrombotic agents in standard doses, and in 35 subjects of comparable age and sex without clinical manifestations of CHD who were not treated with these drugs for any other purpose. Laboratory examination included the standard coagulologic tests. To assess the effects of activated protein C system, the TGA in platelet poor plasma was modified by adding human

recombinant trombomodulin (rh-TM) to the reaction mixture. The standard coagulologic tests revealed changes in hemostasis relevant to the pathogenesis of CHD and the effects of antithrombotic agents. The TGA results showed an increase in ETP and Peak Thrombin in patients with CHD after PCI with respect to the control and initial values which is evidence of the increased coagulation after the intervention. The test results also showed a reduction of TGA values per cent decline when adding TM. The ETR, Peak thrombin and ttPeak per cent decline was the most significant under the influence of TM which was evidence of the contribution of protein C activity reduction to the development of hypercoagulation after PCI. The modified TGA in platelet-poor plasma used in this study can be applied in clinical practice for estimating the plasma-coagulation hemostasis status and reduction in sensitivity to TM, which characterizes the protein C system activity by degree of decrease in results of the test that was performed in plasma without and with the addition of rh-TM.

KEYWORDS: thrombin generation assay, thrombomodulin, protein C system, coronary heart disease, percutaneous coronary intervention

SAFETY OF THERAPY AND PATRONAGE SYSTEM IN PATIENTS WHO RECEIVE WARFARIN

E.S. Kropacheva, Cand.scient.med.

Researcher, the Atherothrombosis Clinical Problems Laboratory of the Angiology Division of the A.L.

Myasnikov Clinical Cardiology Institute RK NPK of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The paper discusses the most common questions regarding the safety of therapy and patronage system in patients who receive warfarin in the question and answer form. Vitamin K antagonists now are the oral anticoagulants that are most commonly used in the actual clinical practice. Despite a large accumulated body of clinical experience, it is not always easy for a doctor to pick the individual dose of warfarin.



ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

Авторы, направляющие статьи в журнал «Атеротромбоз», должны следовать данным Правилам. Содержание и формат направляемых для публикации в журнале материалов должны соответствовать рубрикам журнала.

Основные рубрики журнала «Атеротромбоз»:

- Тромбоз. Антитромботические средства.
- Атеросклероз. Гиполипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разное.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атероскол.

Материалы, направляемые в журнал, должны быть оформлены в соответствии со следующими техническими требованиями.

Текст должен быть напечатан через 1 интервал, шрифтом Times New Roman, размером 12 Пт; каждый раздел должен начинаться с новой страницы. Поля на странице по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц должна быть последовательной, начиная с титульной, в нижнем правом углу.

Требования к статьям

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы» или «Пациенты и методы», «Результаты» и «Обсуждение».

Статьи другого типа (такие как описания клинических случаев, обзоры, редакционные статьи, лекции) могут оформляться иначе.

Титульная страница должна содержать: название статьи; ученую степень, звание и место работы автора; контактные данные автора, ответственного за переписку; источник финансирования (в форме грантов, оборудования, лекарств и др.) при его наличии. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Редакторы вправе уточнять у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

В *резюме* должны быть изложены цели исследования, методы, основные результаты и выводы.

Ключевые слова статей, публикуемых в журнале, обязательны и предоставляются в количестве 3–10 ключевых слов или коротких фраз. Они будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. *Введение* должно содержать обоснование необходимости проведения исследования или наблюдения, актуальность рассматриваемой проблемы.

Раздел *«Пациенты и методы»* должен содержать описание методики отбора пациентов, характеристику групп, применяемые методики, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные вами результаты. *Результаты* должны быть представлены в тексте или иллюстрациях в логической последовательности.

В *обсуждении* выделяют новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не должно быть повторов материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты».

Ссылки на литературу нужно расставлять последовательно, в порядке их упоминания в тексте. Обозначайте [ссылки] в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в [квадратных] скобках.

Оформлять *список литературы* необходимо в соответствии с примерами, опубликованными на сайте журнала «Атеротромбоз» в разделе «Правила для авторов».

Требования к иллюстративному материалу

Таблицы должны быть представлены в формате doc или docx. Статьи, содержащие таблицы в виде рисунков и фотографий, приниматься к рассмотрению не будут. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно, иметь название, полностью отражающее содержание таблицы. На каждую таблицу должно быть упоминание в тексте. *Иллюстрации.* Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте, и размещены внутри текста. Если рисунки уже публиковались, необходима ссылка на оригинальный источник и письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Рисунки должны предоставляться в форматах tiff и jpeg (формат tiff предпочтителен); размеры рисунков не должны превышать 203 x 254 мм и иметь разрешение достаточное для печати.

Более подробно правила для авторов и примеры оформления списка литературы изложены на сайте журнала www.aterotromboz.ru.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей, предназначенных для публикации в журнале.

Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED¹

Клинические характеристики	Баллы
H – Артериальная гипертензия	1
A – Нарушение функции почек или печени	1+1
S – Инсульт	1
B – Кроветочение	1
L – Лабораторные МНО	1
E – Возраст >65 лет	1
D – Прием некоторых препаратов или алкоголя	1+1

- 0-1 балл** – низкий риск кровотечения
- 2-3 балла** – средний риск кровотечения
- 4 и больше** – высокий риск кровотечения

1. Daneshmandi S, et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011; 36(3): 283-288.

Компоненты факторов риска

- Артериальная гипертензия: систолическое АД выше 160 мм рт.ст.
- Нарушение функции почек: постоянный креатинин, креатинин/уровень мочевины или креатинин/сывороточный креатинин выше 200 мкмоль/л
- Нарушение функции печени: хроническое заболевание печени (например, цирроз печени) или лабораторные признаки значительного поражения печени (двукратное превышение ВГН, уровень билирубина в сыворотке с превышением ВГН АСТ, АЛТ и ДДП в 3 раза)
- Инсульт: подострый/хронический инсульт в анамнезе
- Кровотечение: любой тип кровотечения или кровотечения в анамнезе или в анамнезе
- Неустойчивое МНО: нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сокращения МНО в длительном лечении (в среднем менее 50% времени)
- Лекарства: прием препаратов, повышающих риск кровотечения, таких как антиагреганты и НПВС
- Алкоголь: употребление более 8 порций алкогольных напитков в неделю

H – артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт.ст.)
A – нарушение функции почек (креатинин/уровень мочевины или креатинин/сывороточный креатинин >200 мкмоль/л)
S – инсульт (подострый/хронический инсульт в анамнезе)
B – кровотечения (любой тип кровотечения или кровотечения в анамнезе или в анамнезе)
L – лабораторные МНО (двукратное превышение ВГН, уровень билирубина в сыворотке с превышением ВГН АСТ, АЛТ и ДДП в 3 раза)
E – возраст >65 лет
D – прием некоторых препаратов или алкоголя

Рекомендации по выбору антитромботической терапии с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc²

- У пациентов с количеством баллов по CHA₂DS₂-VASc – **0** (или у пациентов старше 65 лет < ФГ) без других факторов риска антикоагулянтная терапия не рекомендована
- У пациентов с количеством баллов по CHA₂DS₂-VASc – **1** следует рассмотреть терапию ОАК:
 - АВК в дозе для поддержания целевого МНО 2,5 (от 2 до 3)
 - Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)
 - Пероральный ингибитор фактора Ха (ривароксабан, апиксабан)
 При выборе препарата следует учитывать риск кровотечения, во всех случаях адекватно контролировать качество ухода за антикоагулянтной терапией
- У пациентов с количеством баллов по CHA₂DS₂-VASc **≥2** рекомендована терапия ОАК:
 - АВК в дозе для поддержания целевого МНО 2,5 (от 2 до 3)
 - Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)
 - Пероральный ингибитор фактора Ха (ривароксабан, апиксабан)
 при отсутствии противопоказаний

2. Daneshmandi S, et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011; 36(3): 283-288.
CHA₂ – артериальная гипертензия
DS₂ – двойное предлежание синусов
VASc – возраст >65 лет

Баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск инсульта у пациентов с ФГ

Факторы риска	Баллы
Инсульт / ТИА / Системная тромбоэмболия	2
Возраст ≥75 лет	2
Сердечная недостаточность / систолическая дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Заболевание сосудов	1



CHA ₂ DS ₂ -VASc	Частота инсульта, % в год*
0	15,2%
1	6,7%
2	9,6%
3	9,8%
4	6,7%
5	4,0%
6	3,2%
7	2,2%
8	1,3%
9	0%

* Частота инсульта при приеме антикоагулянтной терапии в сравнении с приемом антиагрегантов
 * Частота инсульта при приеме антиагрегантов в сравнении с приемом антикоагулянтной терапии

ЭЛИКВИС®
 апиксабан

1. Daneshmandi S, et al. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011; 36(3): 283-288.



**ПАЦИЕНТЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА
МИОКАРДА ИМЕЮТ СТОЙКИЙ
ВЫСОКИЙ РИСК СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ***

*APOLO HELLICON – проспективное когортное исследование, включающее данные с TROESTIS (исследование с ранним введением аспирина из национального шведского регистра по периоду с июня 2006 по июль 2011 года). Показатель конечной точки – риск нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти. Включенный состав событий для первичной конечной точки в течение 1 года составил 18,2%. У пациентов, у которых не было повторной сердечно-сосудистой смерти в первый год, в течение последующих 3 лет риск составил 20%.

1. Jernberg T et al. *Nat Heart* 2016; doi:10.1038/nh.2016.006. 2. Madsen O et al. *Circulation* 2015;151(9):434-441. 3. Fickelst P et al. *Circ* 2013;127:438-446. 4. Kereiwi W et al. *Am J Cardiol* 2014;114:229-238.

AstraZeneca

ООО «АстраЗенка Фармацевтикалс» - ООЗМА, Москва, ул. Садовая з. 3, стр. 1
Тел: +7 (495) 796 96 96; Факс: +7 (495) 796 96 96; www.astrazeneca.ru
99 726419 011 13.04.2015. На правах рекламы.

до 20% РИСК повторных сердечно-сосудистых событий в первый год**1,2

~20% РИСК повторных сердечно-сосудистых событий в последующие 3 года**1

Что можно сделать еще,
чтобы защитить пациентов?

ВИДЕТЬ ТО, ЧТО ДРУГИЕ НЕ ВИДЯТ



