

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№2, 2013

Учредитель:

ООО «РеФарм Медиа»

Главный редактор:

Грацианский Н.А.

Зам. гл. редактора:

Панченко Е.П.

Явелов И.С.

Общественный редакционный совет:

Белоусов Ю.Б.

Карпов Ю.А.

Кухарчук В.В.

Покровский А.В.

Скворцова В.И.

Сулимов В.А.

Суслина З.А.

Шалаев С.В.

Ответственный за выпуск:

Литвак Н.Д.

Дизайн, верстка:

Лазунова И.И.

Редакция:

Центр атеросклероза и лаборатория клинической

кардиологии НИИ физико-химической медицины

Тел.: 8(499)261-43-45, 261-46-44, 263-24-53

e-mail: n.gra@relcom.ru

Издательство:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

ООО «Ремедиум» remedium@remedium.ru

Рекламное агентство «Ре Медиа»:

Н. Ливенская, Е. Морозова, Ю. Калыгина

reklama@remedium.ru

Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10

Тел./факс: 780-34-25

Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИИ№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

Подписано в печать: 25.12.2013

Тираж: 12 000 экз.

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.

ОБЗОРЫ..... 2*Пероральные антиагреганты при коронарной болезни сердца: позиции клопидогрела*

И.С. Явелов..... 2

Ацетилсалициловая кислота в профилактике тромботических осложнений: вопросы безопасности антитромбоцитарной терапии

Г.А. Барышникова 20

Эндovasкулярная окклюзия ушка левого предсердия устройством Watchman как альтернативный подход к профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

О.О. Шахматова..... 30

ИНТЕРВЬЮ..... 38*Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: фокус на atorвастатин*

А.В. Сусеков 38

Стенты, выделяющие лекарственные вещества: долгий путь к снижению частоты осложнений ЧКВ

И.В. Першуков 45

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ..... 51*Врожденные тромбофилии как причина развития тромботических осложнений в молодом возрасте*

Е. В. Гуськова, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко 51

Цереброваскулярная болезнь, старческий возраст и фибрилляция предсердий

О.В. Аверков,..... 61

Опыт 13-летней комбинированной гиполипидемической терапии статинами с фенофибратом у пациента пожилого возраста очень высокого сердечно-сосудистого риска

З. Г. Лугинова, А. Б. Блохин, Е. Ю. Соловьева, А. В. Сусеков 72

РЕГИСТР ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ..... 81*Регистр по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ эноксапарином (РЭНОКС)*

И. С. Явелов 81

ЭХО АТЕРОШКОЛ..... 98*Эхо атерошкол*

О. О. Шахматова 98

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИАГРЕГАНТЫ ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПОЗИЦИИ КЛОПИДОГРЕЛА

И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, Москва

Длительное применение антиагрегантов – один из наиболее действенных способов предупреждения неблагоприятных исходов при коронарной болезни сердца. Среди препаратов этой группы лучше всего изучены ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел. Ниже будут рассмотрены факты, относящиеся к использованию последнего в лечении больных с различными проявлениями коронарного атеросклероза.

Позиции клопидогрела в первичной профилактике осложнений атеросклероза

В первичной профилактике тромботических сосудистых осложнений у больных без клинических проявлений атеросклероза монотерапия клопидогрелом не изучалась. Согласно анализу подгрупп в крупном контролируемом исследовании CHARISMA использование сочетания клопидогрела и АСК у подобных больных нецелесообразно [1, 2].

Позиции клопидогрела у относительно стабильных больных с клинически выраженным атеросклерозом

Эффективность монотерапии клопидогрелом. Прямое сопоставление монотерапии клопидогрелом и монотерапии АСК было проведено в крупном рандомизированном контролируемом исследовании CAPRIE [3]. В нем участво-

вали 384 лечебных учреждениях из 16 стран. Было включено 19 185 больных старше 21 года без чрезмерно высокого риска кровотечений. Критериями включения являлись: достаточно обширный инфаркт миокарда [ИМ] (с формированием патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышением уровня КФК/МВ КФК/ЛДГ/АСТ более 2 раз от верхней границы нормы) давностью от нескольких дней до 35 сут.; ишемический (включая лакунарный) инсульт давностью от 1 нед. до 6 мес., клинические проявления периферического атеросклероза нижних конечностей (перемежающаяся хромота предположительно атеросклеротического генеза в сочетании со сниженным лодыжечно-плечевым индексом или хирургические вмешательства/ангиопластика в анамнезе в связи с перемежающейся хромотой). Следовательно, в этом исследовании речь не идет о раннем (остром) лечении ИМ или ишемического инсульта, однако эти события все-таки должны были произойти сравнительно недавно. Кроме того, наличие одного из указанных критериев – основная причина, из-за которой больного включили в исследование CAPRIE. При этом он мог иметь и другие проявления атеросклероза (например, заметная часть больных, включенных из-за недавно перенесенного ишемического инсульта, имела ИМ в анамнезе и/или перемежающуюся хромоту; включенные из-за перемежающейся хромоты могли иметь ишемический инсульт и/или ИМ в анамнезе и т.д.). Поэтому разделение больных на под-

группы по основному критерию включения весьма условно, поскольку во многих случаях речь идет о разнообразных клинических проявлениях атеросклеротического заболевания у одного и того же больного, одно из которых при включении в исследование вышло на первый план. На протяжении 1–3 лет часть больных должны были получать АСК в дозе 325 мг 1 раз в сут., в то время как другие были рандомизированы по приему клопидогрела в дозе 75 мг 1 раз в сут.

При анализе «по намерению лечить» ежегодный относительный риск (ОР) серьезных осложнений атеросклероза (сумма случаев сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта) у получавших клопидогрел был достоверно ниже на 8,7%. В целом за 1 год удалось дополнительно предотвратить 5 неблагоприятных исходов на каждую 1 000 леченных больных. При этом 95% границы доверительного интервала (ДИ) не исключали и более выраженного преимущества клопидогрела (снижение ОР на 16,5%). С другой стороны, несмотря на очень большое число изученных больных результат находился на границе статистической значимости ($p = 0,043$), было небольшим, а 95% границы ДИ включали фактически отсутствие какого-либо преимущества (снижение ОР всего лишь на 0,3%). Это стало основанием для формирования господствующей точки зрения, что если клопидогрел и имеет некоторое преимущество перед АСК, оно не является столь выраженным и очевидным, чтобы оправдать широкую замену повсеместно доступной и дешевой АСК на более дорогой клопидогрел.

Клопидогрел превосходил АСК в способности предотвратить достаточно обширный ИМ (приведших к формированию патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышению уровня КФК/МВ КФК/ЛДГ/АСТ более 2 раз от верхней границы нормы): ОР этого осложнения за весь период наблюдения (1–3 года) был ниже на 19,2% ($p = 0,008$) [4].

При анализе результатов в зависимости от того, на основании какого из трех критериев

включения больные участвовали в исследовании CAPRIE, оказалось, что если основанием для включения являлся недавно перенесенный ИМ или инсульт, эффективность АСК и клопидогрела была практически одинакова. Однако если больные включались из-за наличия клинически выраженного периферического атеросклероза нижних конечностей, преимущество клопидогрела оказалось более существенным, чем в исследовании в целом – снижение ОР в пользу клопидогрела составило 23,8% в год ($p = 0,028$), что соответствовало предотвращению 11 неблагоприятных сосудистых исходов на каждую 1000 леченных больных в год. При этом различие эффекта в этих подгруппах оказалось статистически значимым ($p = 0,042$). Поэтому не исключено, что указанные находки представляют собой нечто большее, чем случайность.

Дальнейший ретроспективный анализ базы данных исследования CAPRIE указал на возможное наличие ряда других закономерностей.

- (1) Клопидогрел превосходил АСК по совокупному эффекту, включающему сосудистую смерть, инсульт, ИМ, повторную госпитализацию из-за ишемического события или кровотечения (снижение ОР на 7,9% за год; $p = 0,011$). Эта закономерность сохранялась при учете других факторов, способных повлиять на результаты проведенного сопоставления [5]. Различие достигалось в основном за счет преимущества клопидогрела по влиянию на частоту развития ИМ и повторных госпитализаций.
- (2) У больных, перенесших ранее операцию коронарного шунтирования, преимущество клопидогрела перед АСК оказалось существенно большим, чем в исследовании в целом [6]: снижение ОР суммы случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта составляло 36,3% в год ($p = 0,004$), что соответствовало предотвращению 33 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год. Снижение ОР риска суммы случаев сосудистой смерти, ИМ, инсульта или повторной госпитализации составляло 28,9% в год (p

= 0,001), что соответствовало предотвращению 64 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год. При этом наиболее существенным было преимущество клопидогрела по влиянию на сосудистую смертность, ОР которой снизился на 42,8% ($p = 0,03$). Преимущество клопидогрела нарастало со временем и сохранялось при учете различий по другим факторам, способным повлиять на прогноз.

- (3) У больных, которые в дополнение к основному критерию включения ранее уже перенесли ИМ или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед АСК оказалось больше, чем в исследовании в целом: снижение ОР сосудистой смерти, ИМ или инсульта за год составило 14,9%, $p = 0,045$), что соответствовало предотвращению 15 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год [7]. Аналогичный результат получен при учете суммы случаев смерти, ИМ, инсульта или повторной госпитализации в связи с ишемией.
- (4) У больных сахарным диабетом в анамнезе преимущество клопидогрела перед АСК также было более выраженным, чем в исследовании в целом: снижение ОР сосудистой смерти, ИМ, инсульта, повторной госпитализации из-за ишемии или кровотечения за год составило 14,5% ($p = 0,047$), что соответствовало предотвращению 23 таких событий на каждую 1 000 леченных больных в год [8]. Это преимущество было достигнуто в основном за счет большего риска неблагоприятных исходов у диабетиков и было особенно выраженным у наиболее тяжелых больных, когда необходимо использовать инсулин.

Таким образом, результаты исследования CAPRIE указывают, что в целом монотерапия клопидогрелом как минимум не уступает по эффективности монотерапии АСК в профилактике сосудистых осложнений у больных с клинически выраженными проявлениями атеросклероза. Кроме того, есть свидетельства

в пользу преимущества клопидогрела при клинических проявлениях стенозирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, коронарном шунтировании в анамнезе, наличии нескольких осложнений атеросклероза в анамнезе, сахарном диабете (в особенности инсулин-зависимом). Не исключено, что при наличии атеросклеротического заболевания клопидогрел может лучше АСК предотвращать ИМ, особенно у больных с исходно высоким риском именно этого неблагоприятного исхода. Однако поскольку указанные данные были получены при анализе подгрупп (в основном ретроспективном), с определенностью судить о наличии подобных закономерностей (и соответственно, однозначно указать на преимущество клопидогрела) у данных категорий больных не представляется возможным.

Согласно результатам анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшем сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с первые возникшим ИМ, при учете сведений о препаратах, выписывавшихся врачами, и основных исходов заболевания в среднем в течение 276 дней монотерапия АСК и клопидогрелом не различались по влиянию на смертность [9].

Переносимость терапии клопидогрелом. В группе клопидогрела в исследовании CAPRIE достоверно реже возникали желудочно-кишечные кровотечения и диспепсия, чаще – сыпь и понос. По частоте тромбоцитопении, нейтропении различий между препаратами не было. Вместе с тем в исследовании CAPRIE использовалась слишком высокая по современным представлениям доза АСК (325 мг в сут.). В настоящее время для длительного применения рекомендуется использовать суточную дозу 75–100 мг (Европа) или 75–162 мг (США). Известно, что неблагоприятное влияние АСК на желудочно-кишечный тракт зависит от дозы и наименьшее при суточной дозе до 100 мг [10–12].

Поэтому не исключено, что при применении более низких («современных») доз

АСК преимущество клопидогрела по частоте желудочно-кишечных кровотечений и диспепсии окажется заметно меньшим или вовсе утратится. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований – в одном из них, выполненном методом «случай-контроль» на 8 309 больных, ОР желудочно-кишечного кровотечения на фоне клопидогрела и АСК в дозе 100 мг в сут. увеличивался в равной степени [13].

Неожиданной находкой при анализе результатов национального регистра в Дании стал более высокий ОР серьезных кровотечений при назначении монотерапии клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК после ИМ (ОР 1,33 при 95% границах ДИ 1,11–1,59), что противоречит как приведенным выше данным, так и результатам применения клопидогрела в том же регистре у больных с ФП (ОР кровотечений оказался здесь сопоставимым с монотерапией АСК) [9, 14]. Наиболее вероятным объяснением данного несоответствия представляется стремление врачей назначать клопидогрел больным с повышенным риском кровотечений при том, что влияние этого обстоятельства не удалось устранить (компенсировать) при последующем статистическом анализе.

С другой стороны, при повторной гастроскопии в двойном слепом исследовании в параллельных группах, выполненном на 36 здоровых добровольцах 20–40 лет с исходно нормальной слизистой оболочкой желудка и 12-перстной кишки, при приеме клопидогрела в дозе 75 мг в сут. течение 8 суток только у 2 из 18 (11,1%) больных повысился индекс эрозирования слизистой оболочки и среднее значение модифицированного индекса Lanza, характеризующего степень эрозивно-язвенного поражения слизистой, не увеличилось. На фоне использования АСК в дозе 325 мг в сут. увеличение индекса эрозирования отмечалось у 12 из 18 больных (66,7%) и среднее значение модифицированного индекса Lanza достоверно возросло с 0 до 7,5 ($p < 0,001$) [15]. При этом хотя гастралгия

и симптомы, похожие на гастрит, возникали в обеих группах, связи между ними и изменениями в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта не было. Однако это исследование было небольшим, краткосрочным и не включало больных с исходным поражением желудочно-кишечного тракта или факторами риска желудочно-кишечных осложнений.

При сравнении безопасности возобновления использования антиагрегантов после желудочно-кишечного кровотечения, возникшего на фоне АСК, оказалось, что монотерапия клопидогрелом уступает сочетанию низкой дозы АСК и ингибитором протонного насоса. Так, при использовании сочетания низкой дозы АСК и эзомепразола в дозе 20 мг в сут. – на протяжении 52 нед., частота повторных язвенных осложнений в группе монотерапии клопидогрелом составила 13,6% в то время как при сочетании АСК с эзомепразолом таких осложнений не было ($p = 0,0019$) [16]. Клинических исследований по сопоставлению сочетания клопидогрела с ингибитором протонного насоса и низкой дозы АСК с ингибитором протонного насоса не найдено.

В целом представляется, что известные факты не позволяют с уверенностью сопоставить монотерапию АСК и монотерапию клопидогрелом по частоте побочных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта при современных подходах к назначению антиагрегантов с использованием низкой дозы АСК и широким применением ингибиторов протонного насоса. Тем не менее надежды не некоторое преимущество клопидогрела сохраняются.

Сочетание клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой. Согласно результатам исследования CHARISMA не исключено, что у больных с перенесенным ИМ или ишемическим инсультом, а также клиническими проявлениями периферического атеросклероза сочетание АСК и клопидогрела способно уменьшить риск неблагоприятных исходов (сумма случаев смерти, ИМ и инсульта) без существенного увеличения

частоты крупных кровотечений [1, 17]. Однако поскольку эта закономерность была выявлена при ретроспективном анализе подгрупп в исследовании, в целом давшем отрицательный результат, полученные свидетельства нуждаются в подтверждении и не могут служить основанием для определенного суждения о предпочтительности подобного подхода.

Сочетание клопидогрела и АСК – наиболее действенный способ предупреждения тромбоза стентов. Другие блокаторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату (тикагрелор, прасугрел) при коронарном стентировании у больных со стабильной коронарной болезнью сердца не изучены. При этом длительность использования клопидогрела остается до конца не выясненной. Так, в рекомендациях Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда для больных со стабильной стенокардией указывается продолжительность 1 мес. после имплантации голометаллических стентов и 6–12 мес. после имплантации стентов, выделяющих лекарства [18]. В рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца отдается предпочтение более длительному использованию клопидогрела – как минимум 1 мес. (и даже 2 нед.) при высоком риске кровотечений, но в идеале до 1 года для голометаллических стентов и как минимум 1 год для стентов, выделяющих лекарства [19]. Вместе с тем появляются данные, о возможности уменьшения сроков применения клопидогрела для стентов, выделяющих лекарства (прежде всего – зотаролимус), до 6, 3 и даже 1 мес. [20–27]. Судя по всему тромбогенность новых современных стентов, выделяющих лекарства (в частности, эверолимус и зотаролимус), существенно уменьшилась (и, по-видимому, как минимум сопоставима с голометаллическими стентами) [25, 26]. Очевидно, это может поставить под сомнение не только целесообразность использования антиагрегантов, более активных, чем клопидогрел, но и нужность достаточно длительной двойной антиагрегантной терапии

в принципе (по крайней мере, у стабильных больных). Тем не менее в настоящее время продолжают действовать представленные выше клинические рекомендации.

Позиции клопидогрела при остром коронарном синдроме

Сочетание клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой. Хорошо установлено, что эффективность лечения острого коронарного синдрома повышается при добавлении к АСК блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату. Среди препаратов этой группы, рекомендуемых для широкого практического использования, в РФ используются клопидогрел и тикагрелор (прасугрел зарегистрирован, но фактически недоступен). Современные рекомендации по их применению при остром коронарном синдроме представлены в *таблице 1*.

Наиболее хорошо изучено сочетание АСК и клопидогрела. Польза и риск добавления клопидогрела оценивались в многочисленных крупных контролируемых клинических исследованиях практически у всех категорий больных при различных подходах к лечению острого коронарного синдрома [28–32]. Их результаты детально рассмотрены [33]. Это разностороннее изучение было в основном закончено к 2005 г. В итоге сочетание АСК и клопидогрела стали рекомендовать к широкому использованию при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST с 2002 г., при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST – с 2008 г. С этого времени анализируются сведения о результатах использования подобного сочетания ЛС в повседневной врачебной практике. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании (база данных национального регистра в Дании, включающая сведения о 40812 больных) подтверждено преимущество данного подхода перед монотерапией АСК и монотерапией клопидогрелом по влиянию на смертность у больных, пере-

несших ИМ [9]. Кроме того, наблюдения из повседневной практики дополнили недостающую информацию о результатах применения клопидогрела при первичном чрескожном коронарном вмешательстве у больных с острым коронарным синдромом со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ. Так, в двух крупных регистрах (включавших 5955 и 13847 больных) раннее начало использования клопидогрела было сопряжено с более низкой смертностью в стационаре и на протяжении ближайшего года по сравнению с приемом первой дозы только в ангиографической лаборатории вне зависимости от наличия других факторов, влияющих на прогноз [34, 35].

Наконец, результаты эпидемиологических исследований и анализа баз данных страховых компаний указывают на целесообразность достаточно длительного применения клопидогрела после острого коронарного синдрома. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 3137 больных, было установлено, что прекращение приема клопидогрела (переход на монотерапию АСК) в среднем через 10 мес. при медикаментозном лечении острого коронарного синдрома и 9,3 мес. после чрескожного коронарного вмешательства сопровождается заметным увеличением суммы случаев смерти и ИМ в ближайшие 3 мес. [36]. Причем эта закономерность (клинические свидетельства реактивации заболевания вследствие «недолеченности») прослеживалась при отмене клопидогрела через 3, 6, 9 и более 9 мес., у больных с кровотечениями и без них после выписки, а также при учете различной приверженности к лечению. Похожий результат был получен при анализе базы данных 7543 больных, выписанных с ИМ в Англии и Уэльсе MINAP-GPRD, в котором продолжение выписки рецептов на клопидогрел в ближайшие 3 мес., с 3 по 11 мес. и с 11 до 12 мес. ассоциировалось с более низкой суммой случаев смерти и ИМ в первый год после развития заболевания [37]. Причем данная закономерность сохранялась при учете различий по другим факторам

риска, влияющим на прогноз (включая зарегистрированные кровотечения). Несколько выбиваются из данного ряда результаты регистра SWEDENHEART, в котором у 56440 больных ИМ (в 40% случаев с подъемами сегмента ST), течение которого в первые 3 мес. на фоне сочетания АСК и клопидогрела было несложным, анализировалась сумма случаев смерти, ИМ и инсульта в зависимости от выдававшихся им на руки препаратов [38]. Продление выдачи сочетания АСК и клопидогрела более 3 мес. по сравнению с переходом на монотерапию АСК через 3 мес. сопровождалось снижением ОП неблагоприятных исходов на 16% ($p = 0,004$), продление более 6 мес. – снижением ОП на 25% ($p = 0,01$) вне зависимости от наличия других факторов риска. При дальнейшем анализе оказалось, что продление двойной антиагрегантной терапии более 6 мес. приносило пользу только больным, подвергнутым реваскуляризации миокарда, что, как представляется, противоречит приведенным выше данным. Эти несоответствия могут быть следствием известных ограничений, связанных с анализом данных регистров и информацией страховых компаний. С другой стороны, не исключено, что длительность двойной антитромбоцитарной терапии нуждается в индивидуализации. Однако критериев, позволяющих определить оптимальную длительность усиленного антитромботического лечения после разных вариантов острого коронарного синдрома при разных подходах к его лечению пока не разработано. В этих условиях разумно ориентироваться на сроки, приведенные в текущих версиях официальных рекомендаций (табл. 1).

Длительное использование сочетания АСК и клопидогрела способствует повышению частоты геморрагических осложнений, однако в типичном случае польза подобного подхода заметно перевешивает, в особенности у больных с повышенным риском неблагоприятного исхода [39]. В частности, по данным разных исследований, ожидаемая избыточная частота крупных кровотечений при добавлении клопидогрела

Таблица 1.

Рекомендации по применению антиагрегантов при остром коронарном синдроме

Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ	
Европейское кардиологическое общество (2011–2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Ацетилсалициловая кислота ^[1A]	
150–300 мг, затем 75–100 мг 1 раз в сутки	162–325 мг, затем 81 мг 1 раз в сутки ^[1a B]
+ блокатор P2Y ₁₂ рецепторов к АДФ ^[1A] до 1 года ^[1A в Европе, 1B в США]	
1 место: тикагрелор ^[1B] (больные умеренного и высокого риска, можно перейти с клопидогрела). 2 место: клопидогрел ^{[1A]*}	Клопидогрел ^{[1B]*} или тикагрелор (можно перейти с клопидогрела) ^[1B]
± внутривенно блокатор гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов (для гепарина и фондапаринукса; bail-out для любого антикоагулянта)	
– во время ЧКВ при высоком риске осложнений ^[1B] – до КАГ у больных высокого риска при возобновлении ишемии ^[1b C] или не получивших ингибитор P2Y ₁₂ ^[1C] – не рекомендуется при консервативной стратегии ^[11A]	– во время ЧКВ при умеренном и высоком риске осложнений ^[1A] – до КАГ при возобновлении ишемии ^[1b C] – до КАГ (диабет, повышенный тропонин, выраженное снижение ST) ^[1b B] – возможен при консервативной стратегии ^[1b B]

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КАГ – коронарная ангиография;

* 300 мг → 75 × 1 ^[1A]; перед стентированием 600 мг ^[1B] → (возможно 150 × 6 дней) ^[1a B в Европе, 1b B в США] → 75 × 1 ^[1A].

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: первичное ЧКВ	
Европейское кардиологическое общество (2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Ацетилсалициловая кислота ^[1A]	
150–300 мг ^[1B] , затем 75–100 мг 1 раз в сутки	162–325 мг ^[1B] , затем 81 мг 1 раз в сутки ^[1a B]
+ блокатор P2Y ₁₂ рецепторов к АДФ ^[1A] до 1 года ^[1A в Европе, 1B в США]	
1 место: тикагрелор (можно перейти с клопидогрела) ^[1B] 2 место: клопидогрел* ^[1C]	клопидогрел* ^[1B] или тикагрелор (можно перейти с клопидогрела) ^[1B]
± внутривенно блокатор гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов	
(1) во время ЧКВ с признаками выраженного в/коронарного тромбоза, slow/no-reflow или тромботических осложнений ^[1a C] (2) рутинно в добавление к НФГ ^[1b B] , в т.ч. заранее (при транспортировке) у больных высокого риска ^[1b B]	у отдельных больных в добавление к НФГ ^[1a A/B] , в т.ч. заранее (при транспортировке) ^[1b B]

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин;

* 600 мг ^[1C в Европе, 1B в США], затем 75 мг 1 раз в сутки.

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: тромболитическая терапия	
Европейское кардиологическое общество (2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Предпочтительно фибрин-специфичный фибринолитик ^[1B в Европе, без класса в США]	
+ ацетилсалициловая кислота ^[1A]	
150–300 мг, затем 75–100 мг 1 раз в сутки	162–325 мг, затем 81 мг 1 раз в сутки ^[1a B]
+ клопидогрел ^[1A]	
300 мг (75 если >75 лет), затем 75 мг 1 раз в сутки	

Острый коронарный синдром со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: отсутствие реперфузионного лечения	
Европейское кардиологическое общество (2012)	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца (2012)
Ацетилсалициловая кислота ^[IA]	Нет рекомендаций
150–300 мг, затем 75–100 мг 1 раз в сутки	
+ клопидогрел ^[IA]	
75 мг 1 раз в сутки	

Длительное применение антиагрегантов после острого коронарного синдрома	
Европейское кардиологическое общество	Американские Коллегия кардиологов/Ассоциация сердца
Ацетилсалициловая кислота неопределенно долго ^[IA]	
ОКС без стойких подъемов ST на ЭКГ	
+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов как только станет возможно и на протяжении 12 мес., если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения ^[IA] Длительное или постоянное прекращение использования ингибиторов P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов в первые 12 мес. после острого коронарного эпизода не одобряется, если к этому нет клинических показаний ^[IC]	+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов вплоть до 12 мес. (после установки стента, выделяющего лекарства – как минимум 12 мес.) ^[IB] Если риск заболеваемости из-за кровотечения перевесит ожидаемую пользу от ингибитора P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов, следует рассмотреть более раннее прекращение их использования ^[IC]
ОКС без стойких подъемов ST на ЭКГ	
+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов после стентирования: вплоть до 1 года ^[IC] со строгим минимумом: 1 мес. для голометаллического стента ^[IC] 6 мес. для стента, выделяющего лекарства ^[IbB]	+ блокатор P2Y ₁₂ рецептора тромбоцитов после стентирования: 1 год ^[IB] ; для стента, выделяющего лекарства, >1 года ^[Ib C]
+ клопидогрел без стентирования: вплоть до 1 года ^[Ia C] (при тромболитизе изучено только 1-месячное применение; при отсутствии реперфузионного лечения рекомендуется как минимум 1 мес.)	+ клопидогрел после тромболитиза: как минимум 14 дней ^[IA] и вплоть до 1 года ^[IC]

к ацетилсалициловой кислоте в ближайший год не превышает 10 на каждую 1 000 леченных больных [29, 40, 41]. При этом по данным исследования CURE, выполненного на больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, увеличения частоты внутричерепных, угрожающих жизни или требующих неотложной операции кровотечений не ожидается [29]. В повседневной врачебной практике при использовании сочетания АСК и клопидогрела в течение 1 года после установки стента, выделяющего лекарства, частота «тревожных» (alarming) кровотечений (внутричерепных, угрожающих жизни или требующих переливания крови) составляла менее 1%, а частота «внутренних» кровотечений – около 4% [42, 43]. Основным геморрагическим осложнением на фоне сочетания этих ЛС (около 30% больных) являлись т. н. «надоедливые»

(nuisance) кровотечения (легкое возникновение синяков, кровотечения из мелких царапин, незначительные капиллярные кровотечения), клиническое значение которых (помимо отказа от надлежащей антитромботической терапии у части больных и снижения качества жизни) еще предстоит установить [43, 44]. Известно, что частоту серьезных кровотечений на клопидогреле можно уменьшить при использовании невысоких доз АСК и приеме ингибиторов протонного насоса [29, 45].

Согласно результатам крупного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования PLATO у части больных с острым коронарным синдромом можно повысить эффективность лечения за счет замены клопидогрела на тикагрелор [46]. Тем не менее следует учитывать, что тикагрелор изучен

(и может использоваться) не у всех больных с острым коронарным синдромом и не при всех подходах к лечению ОКС (табл. 2). Кроме того, более высокая частота крупных кровоте-

чений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, а также ряд специфических побочных эффектов могут дополнительно ограничить широкое применение тикагрелора

Таблица 2.

Области применения клопидогрела и тикагрелора при коронарной болезни сердца

Исходы за 1 год:	Клопидогрел	Тикагрелор**
В добавление к ацетилсалициловой кислоте		
Острый коронарный синдром без подъемов ST: неинвазивный подход*	+	++ (больные умеренного и высокого риска)
Острый коронарный синдром без подъемов ST: инвазивный подход*	+	++ (больные умеренного и высокого риска)
Острый коронарный синдром с подъемами ST: первичное ЧКВ	+	++ (планируемое)
Острый коронарный синдром с подъемами ST: фибринолитики	+	не изучено
Острый коронарный синдром с подъемами ST: без реперфузионной терапии	+	не изучено
Плановое коронарное стентирование	+	не изучено
В качестве монотерапии		
Стабильная коронарная болезнь сердца (примерно через 1 год после острого коронарного синдрома)	+	не изучено
Невозможность применения многокомпонентной антитромботической терапии из-за высокого риска кровотечений	+	не изучено
Особые ситуации		
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	не изучено

* как планируемый, так и реальный;

** следует начать в первые сутки от последнего возникновения симптомов острого коронарного синдрома; возможен переход с клопидогрела; наибольший эффект достигается при продолжительности применения 1 год.

Таблица 3.

Ожидаемая частота дополнительных побочных эффектов при замене клопидогрела на тикагрелор: по результатам исследования PLATO (n = 18624) [27].

Наблюдение 1 год	NNH
Отмена из-за побочных эффектов	71
• крупные кровотечения, не связанные с операцией коронарного шунтирования	143
• одышка	17
отмена из-за одышки	125
Бессимптомные паузы в частоте сокращений желудочков ≥ 3 секунд в первую неделю*	45
Обратимое повышение уровня мочевой кислоты	Выше верхней границы нормы у 22%; нежелательные явления на фоне гиперурикемии у 0,5%
Обратимое повышение креатинина**	Более 30% в 25,5% случаев Более 50% в 8,3% случаев

NNH – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы спровоцировать одно осложнение;

* не включались больные с СССУ, АВ-блокадой 2–3 ст. или синкопе в анамнезе, возможно связанным с брадикардией, если не установлен пейсмейкер;

** выраженное увеличение чаще у больных >75 лет, при исходно тяжелой почечной недостаточности, одновременном применении антагонистов рецептора ангиотензина.

(табл. 3). Следует также учитывать, что начало применения тикагрелора на догоспитальном этапе не изучено, и до окончания контролируемого исследования ATLANTIC по изучению целесообразности подобного подхода при планируемом первичном чрескожном вмешательстве изученный порядок действий ограничивается практиковавшимся в исследовании PLATO, когда больной мог предварительно (в т. ч. догоспитально) получить 300–600 мг клопидогрела, а в стационаре осуществлялся переход на тикагрелор (в начальной дозе 180 мг). Тикагрелор использовался с первых суток стационарного лечения острого коронарного синдрома и сведения о целесообразности начала его применения в более поздние сроки заболевания отсутствуют. Кроме того, положительный эффект, связанный с применением этого ЛС, нарастает со временем, поэтому для извлечения максимальной пользы от предпочтения тикагрелора клопидогрелу следует стремиться к приему препарата на протяжении ближайшего года.

Сочетание клопидогрела с пероральными антикоагулянтами. Существуют больные, у которых не удастся использовать сочетание АСК с блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов из-за непереносимости АСК. Кроме того, при ряде сопутствующих заболеваний и осложнений требуется длительное применение высоких (лечебных) антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К ним относится наличие свежего тромба в полости левого желудочка (рекомендуемая длительность использования антикоагулянтов – как минимум 3 мес.), фибрилляция/трепетание предсердий (пожизненный прием антикоагулянтов), наличие механических протезов клапанов сердца (пожизненный прием антикоагулянтов), недавно перенесенный тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии (применение антикоагулянтов от 3 мес. до неопределенно долгого) [47–49, 50–54]. Средством выбора во всех этих ситуациях является подход, основанный на антагонистах витамина К.

Кроме того, в случаях, когда отсутствует необходимость в использовании высоких (лечебных) доз антикоагулянтов, на протяжении 1–2 лет после ОКС может использоваться сочетание АСК, клопидогрела и низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сут.) [48, 55].

Особенности антитромботического лечения острого коронарного синдрома при длительном использовании антикоагулянтов с учетом знаний, накопленных к 2013 г., подробно анализируются в предшествующих публикациях [56, 57]. Важно, что единственным изученным блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов в этих клинических ситуациях является клопидогрел. Его замена на более активные антитромбоцитарные препараты (в частности, прасугрел) в составе трехкомпонентной антитромботической терапии после коронарного стентирования не приносит дополнительной пользы, но сопровождается выраженным увеличением частоты кровотечений [58]. Данные в поддержку отказа от тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования у больных, нуждающихся в длительном применении антикоагулянтов (результаты исследования WOEST и анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшей сведения о 12 165 больных, госпитализированных с острым ИМ и/или подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам), свидетельствуют в пользу сохранения сочетания клопидогрела с антагонистом витамина К с отказом от АСК [59, 60].

Применение клопидогрела при коронарной болезни сердца с учетом функциональной активности тромбоцитов

Существуют многочисленные свидетельства связи повышенной функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов после коронарного стентирования (включая тромбоз стента) вне зависимости от наличия ряда других известных

факторов риска [61–63]. Однако проспективные исследования последних лет показывают, что данная ассоциация, очевидно, существует только при стентировании больных с острым коронарным синдромом и не распространяется на стабильных больных и консервативное (неинвазивное) лечение коронарной болезни сердца [64–68].

Есть точка зрения, что применение клопидогрела после коронарного стентирования оправдано только в случаях, когда на его фоне достигается определенная степень подавления функциональной активности тромбоцитов. При сохранении достаточно высокой остаточной активности тромбоцитов на фоне использования стандартных доз клопидогрела кажется разумным усилить лечение за счет увеличения дозы клопидогрела или перехода на ЛС, обладающие более выраженным антиагрегантным действием (prasugrel или ticagrelor). Однако при всей видимой логичности и привлекательности доказательств пользы подобного подхода до настоящего времени не получено, а все попытки индивидуализировать выбор антитромбоцитарного лечения с учетом функциональной активности тромбоцитов в рамках проспективных клинических исследований потерпели неудачу.

Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании GRAVITAS у больных со стабильной коронарной болезнью сердца или острым коронарным синдромом (40% случаев), получивших АСК и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, через 12–24 ч после имплантации стента, выделяющего лекарства, определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ [69]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (≥ 230 единиц) часть из 2 214 больных получала дополнительную нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и суточную дозу препарата увеличивали до 150 мг, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сут. Через 6 мес. сумма случаев сердечно-сосудистой

смерти, несмертельного ИМ и тромбоза стентов между группами не различалась. Не было существенных отличий и по частоте умеренных и крупных кровотечений по критериям GUSTO. Вместе с тем выявлению возможной пользы от усиления антиагрегантного лечения при высокой остаточной функциональной активности тромбоцитов, помимо исходно низкого риска неблагоприятных исходов в этом исследовании, могли способствовать два обстоятельства. Во-первых, выбранный критерий повышенной активности тромбоцитов не позволял выделить больных с высоким риском тромботических осложнений; при ретроспективном анализе базы данных этого исследования оказалось, что лучше было бы использовать уровень ≥ 208 единиц [70]. Кроме того, на фоне удвоения поддерживающей дозы клопидогрела степень дополнительного угнетения функциональной активности тромбоцитов оказалась невысока, и из-за большой вариабельности эффекта у многих больных не удалось добиться ожидаемого эффекта. С учетом других похожих наблюдений в настоящее время не рекомендуют использовать увеличение дозы клопидогрела для коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов [67].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании TRIGGER-PCI у больных с плановой установкой стента, выделяющего лекарства, получивших АСК и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, на следующее утро определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ [71]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (> 208 единиц) у части из 433 больных переходили на использование prasugrela, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сут. Хотя prasugrel обеспечивал существенное дополнительное угнетение функциональной активности тромбоцитов, через 6 мес. статистически значимых различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было. Вместе с тем

данное исследование характеризуется очень низкой частотой неблагоприятных исходов и по этой причине было прекращено досрочно из-за бесперспективности дальнейшего набора больных.

В рандомизированном открытом исследовании ARCTIC изучался наиболее дифференцированный подход к выбору антитромбоцитарного лечения [72]. В него включались больные со стабильной коронарной болезнью сердца или острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (27% случаев), получившие АСК и блокатор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (клопидогрел или прасугрел) как минимум за 6 ч до установки стентов, выделяющих лекарства. До стентирования больных рандомизировали в группу обычного лечения (продолжения приема начатых препаратов) или определения активности тромбоцитов (методом VerifyNow для АСК и блокаторов P2Y₁₂ рецептора). В группе индивидуализированного лечения при повышенной функциональной активности тромбоцитов в тесте для АСК (≥ 550 единиц) перед процедурой дополнительно вводили АСК внутривенно; при повышенной функциональной активности тромбоцитов в тесте для P2Y₁₂ рецептора (≥ 235 единиц) перед процедурой давали дополнительную нагрузочную дозу препаратов, во время вмешательства вводили блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов, а у получавших клопидогрел затем использовали суточную дозу 150 мг. Определение функциональной активности тромбоцитов повторяли через 14–30 сут. после стентирования и в зависимости от результата увеличивали поддерживающую дозу клопидогрела (если это не было сделано ранее) или переходили на прасугрел при высокой остаточной реактивности или ее недостаточном снижении и уменьшали интенсивность лечения при низкой. В итоге через 1 год заметных различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было, в т. ч. и у больных, исходно имевших острый коронарный синдром. Очевидно, по-

мимо низкого риска неблагоприятных исходов на результаты этого исследования могли оказать влияние как выбор критериев повышенной функциональной активности тромбоцитов, так и подходы к ее коррекции (в частности, удвоение дозы клопидогрела вместо перехода на более активные препараты).

В целом полученные результаты, с одной стороны, могут заставить усомниться в правильности первоначальной гипотезы, указывающей на ведущую роль активности тромбоцитов в возникновении клинически важных неблагоприятных последствий коронарного атеросклероза. Так, их повышенная функциональная активность может оказаться только маркером повышенного риска коронарных осложнений, а не целью специальных вмешательств (фактором риска, не модифицируемым по крайней мере с помощью антиагрегантов) [63].

С другой стороны, очевидно, что проведенные исследования имели ряд серьезных ограничений. Так, в них включались разнородные больные низкого риска, многие из которых не имели острого коронарного синдрома. В итоге частота неблагоприятных исходов оказалась недостаточной для надежного сопоставления эффективности и безопасности практиковавшихся подходов. Кроме того, сроки и методы оценки функциональной активности тромбоцитов, а также само определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов могли быть не оптимальными. Наконец, могли оказаться не адекватными выбранные способы коррекции высокой остаточной активности тромбоцитов (в частности, есть указания на недостаточную эффективность удвоения поддерживающей дозы клопидогрела). Все это позволяет надеяться, что при соответствующем отборе больных и антитромбоцитарного лечения, замещающего клопидогрел, подход, учитывающий функциональную активность тромбоцитов, сможет оказаться полезным. Однако пока есть основания говорить только о его безопасности, в то время как все предложения использовать лабораторный контроль при ле-

чении антиагрегантами продолжает опираться только на результаты эпидемиологических исследований, здравый смысл и надежду на возможность снижения частоты тромботических осложнений после коронарного стентирования за счет достаточно выраженного подавления функции тромбоцитов. Кроме того, крайне низкая частота тромботических осложнений при использовании современных стентов, выделяющих лекарства, способна поставить под сомнение не только необходимость длительной двойной антитромбоцитарной терапии и целесообразность применения слишком активных препаратов, но и усилий по индивидуальному подбору антитромбоцитарного лечения.

В итоге на сегодняшний день, констатируя скудность клинических данных, эксперты рабочей группы Европейского кардиологического общества предлагают рассмотреть возможность определения повышенной функциональной активности при коронарном стентировании у отдельных больных с острым коронарным синдромом, получающих клопидогрел, в случаях, когда это может стать причиной выбора другого блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов (prasugрела или тикагрелора) [67]. К подобным категориям больных относят лиц с неожиданным тромбозом стента на фоне приема стандартных доз клопидогрела, очень высокий риск тромбоза стента (тромбоз стента в анамнезе или сложная процедура у больных высокого риска), стентирование последнего проходимого коронарного сосуда или незащищенного ствола левой коронарной артерии. При этом подчеркивается, что при неосложненном коронарном стентировании у стабильных больных, а также при использовании тройной антитромботической терапии, включающей АСК, клопидогрел и антагонист витамина К, определение остаточной функциональной активности тромбоцитов и изменение стандартной дозы клопидогрела или его замена на другой блокатор рецептора P2Y₁₂ не рекомендуется.

Заключение

На сегодняшний день клопидогрел остается наиболее изученным блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, имеющим наиболее широкий спектр клинического применения. Индивидуализация лечения с учетом остаточной реактивности тромбоцитов на фоне использования стандартных доз клопидогрела продолжает оставаться привлекательной возможностью, основанной на эпидемиологических данных, здравом смысле и представлениях о патогенезе тромботических осложнений в коронарных артериях. Однако клинические доказательства пользы подобного подхода в настоящее время фактически отсутствуют.

Литература

1. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*, 2006;354:1706–1717.
2. Wang TH, Bhatt DL, Fox KAA, et al., on behalf of the CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*, 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehm274.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996;348:1329–1339.
4. Cannon CP, on behalf of the CAPRIE Investigators. Effectiveness of Clopidogrel Versus Aspirin in Preventing Acute Myocardial Infarction in Patients With Symptomatic Atherothrombosis (CAPRIE Trial). *Am J Cardiol*, 2002;90:760–762.
5. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, et al., on behalf of the CAPRIE investigators. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. *Am Heart J*, 2000;140:67–73.
6. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation*, 2001;103:363–368.

Плавикс® и АСК в одной таблетке

Коплавикс®

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

Объединение
ради ЖИЗНИ

АСК — ацетилсалициловая кислота



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция),
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

RU.CLO.13.11.15

7. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*, 2004;35:528–532.
8. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with a history of diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002;90:625–628.
9. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*, 2009;374:1967–1974.
10. Serebruany VL, Steinbuhl SR, Berger PB, et al. Analysis of Risk of Bleeding Complications After Different Doses of Aspirin in 192,036 Patients Enrolled in 31 Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol*, 2005;95:1218–1222.
11. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST*, 2008;133:199S-233S.
12. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2008;118:1894–1909.
13. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006;55:1731–1738.
14. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, 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;170:1433–1441.
15. Fork F-T, Lafolie P, Toth E, Lindgärde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol*, 2000;35:464–469.
16. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;4:860–865.
17. Bhatt DL, Flatber MD, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *JACC*, 2007;49:1982–1982.
18. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010;31:2501–2555.
19. Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *JACC*, 2011; doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
20. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012;33:3078–3087.
21. Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, for the RESET Investigators. New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *JACC*, 2012;60:1340–1348.
22. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short-Versus Long-term Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicentre Trial. *Circulation*, 2012; doi: CIRCULATIONAHA.111.071589.
23. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M, et al., for the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY) Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment

- after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart Journal*, 2013;34:909–919.
24. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al.; for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*, 2013; doi:10.1001/jama.2013.282183.
25. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012;379:1393–1402.
26. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, on behalf of the RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*, 2011;377:1241–1247.
27. No Stent Thrombosis Seen When Plavix and Aspirin Stopped Early New Analysis of Medtronic's 5,000 Patient RESOLUTE Drug-Eluting Stent Clinical Program Shows No Increased Risk with Premature Cessation of Dual Antiplatelet Therapy. http://www.ptca.org/news/2013/0314_MEDTRONIC_RESOLUTE.html.
28. 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.
29. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and Risks of the Combination of Clopidogrel and Aspirin in Patients Undergoing Surgical Revascularization for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*, 2004;110:1202–1208.
30. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al., for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001;358:527–533.
31. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*, 2005;352:1179–1189.
32. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet*, 2005;366:1607–1621.
33. Явелов И.С. Двойная антитромбоцитарная терапия – проверенный временем эффективный способ лечения острого коронарного синдрома. *Consilium Medicum*, 2012;14 (5):46–54.
34. Dörler J, Edlinger M, Alber HF, et al.; Austrian Acute PCI Investigators. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2011;32:2954–2961.
35. Koul S, Smith JG, Scherstén F, et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2011;32:2989–2997.
36. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 2008;299:532–539.
37. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GRD). *Eur Heart J*, 2011;32:2376–2386.
38. Varenborst C, Jensenik K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh438.
39. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al.; for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation in Various Risk Groups. *Circulation*, 2002;106:1622–1626.

40. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*, 2006;354:1706–1717.
41. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; doi: 10.1056/NEJMoa0901301.
42. Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J*, 2010;159:871–875.
43. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 2008;102:1614–1617.
44. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, et al. Nuisance Bleeding With Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Acute Myocardial Infarction and its Impact on Health Status. *JACC*, 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.044.
45. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2010;10.1056/NEJMoa1007964.
46. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009;361:1045–1057.
47. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013; 61: doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
48. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
49. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
50. 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.
51. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
52. Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013; 127. Доступен на <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/04/01/CIR.0b013e318290826d.citation>.
53. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) *JACC*, 2008;52: e1–142.
54. 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. *Eur Heart J*, 2008;29:2276–2315.
55. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2011; doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
56. Явлов И.С. Анти тромботические препараты в профилактике тромбоэмболических осложнений после острого коронарного синдрома. *Атеротромбоз*, 2013;1:82–104.

57. Явелов И.С. Применение пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома: что известно к середине 2013 года. *Трудный пациент*, 2013;11 (7):22–31.
58. Saracoff N, Martischniq A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel and vitamin K antagonists in patients with drug eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *JACC*, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.036.
59. Dewilde WJM, Oirbans T, Verbeugt FWA, et al., for the WOEST study investigators Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
60. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC*, 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029.
61. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. *Thromb Haemost*, 2011;106:191–202.
62. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*, 2010;303:754–762.
63. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al., 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. *JACC*, 2013;62:2261–2273.
64. Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H, et al. Impact Of Point-Of-Care Platelet Function Testing Among Patients With And Without Acute Coronary Syndromes Undergoing Pci With Drug-Eluting Stents: An Adapt-Des Substudy. *JACC*, 2012; 59: E291.
65. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al., for the ADAPT-DES Investigators. 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.
66. Reny J-L, Berdague P, Poncet A, et al., for the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients. Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Study. *Circulation*, 2012;125:3201–3210.
67. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al., on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehj375.
68. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al., for the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet Function During Extended Prasugrel and Clopidogrel Therapy for Patients With ACS Treated Without Revascularization. The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA*, 2012;308:1785–1794.
69. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al., for the GRAVITAS Investigators. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*, 2011;305:1097–1105.
70. 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.
71. 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. *JACC*, 2012;59:2159–2164.
72. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med*, 2012; DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Г. А. Барышникова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ



(Слайд 1)

Артериальные тромбозы были и остаются важнейшей причиной развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, острого коронарного синдрома. Важную роль в борьбе с артериальными тромбозами играют антиагрегантные препараты, прежде всего ацетилсалициловая кислота (АСК), в течение многих лет являющаяся «золотым стандартом» антиагрегантной терапии.

В основе антиагрегантного свойства АСК лежит необратимое действие фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов с последующим уменьшением образования тромбксана A₂ (TxA₂), являющегося мощным вазоконстриктором и проагрегантом.

Поскольку АСК блокирует ЦОГ-1 необратимо, антиагрегантный эффект сохраняется на протяжении жизненного цикла тромбоцита (7–10 дней). Способность блокировать ЦОГ-1 тромбоцитов необратимо выгодно отличает АСК от других нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантное действие которых является кратковременным.

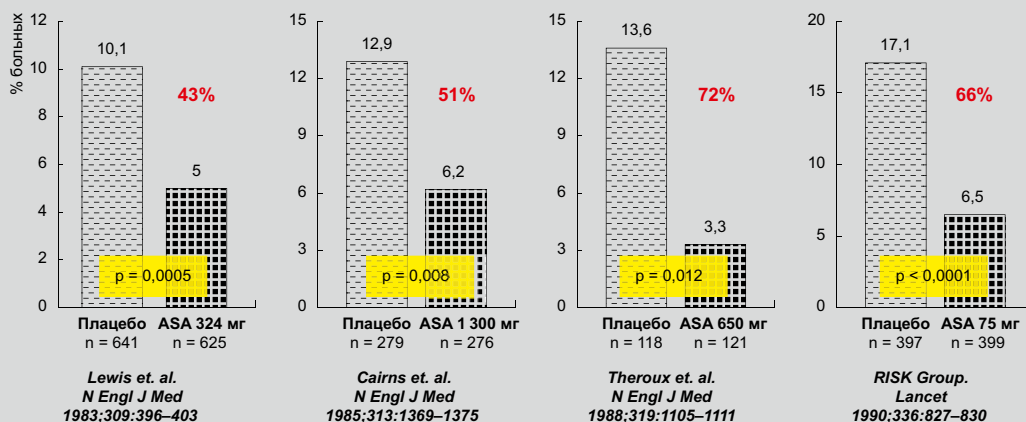
(Слайд 2)

На слайде представлены результаты 4 исследований эффективности АСК при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST. Снижение риска смерти или развития инфаркта миокарда (ИМ) в среднем со-

Слайд 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСК ПРИ ОКС БЕЗ ↑ ST**Частота смерти или ИМ**

↓ 50%



ставило 50%. В исследовании RISK (Research on Instability in Coronary artery disease) при назначении АСК в дозе 75 мг/сут больным нестабильной стенокардией риск развития инфаркта миокарда и смерти в течение 3–12 мес. наблюдения уменьшился на 48–64%, т.е. в 2,5–3 раза. Важно отметить, что в данном исследовании различия в летальности в группах АСК и плацебо стали проявляться только с 5-го дня от начала приема препарата, что связали с низкой начальной дозой АСК, после чего был сделан важный вывод о необходимости приема при развитии ОКС или ИМ АСК в дозе 325 мг/сут.

(Слайд 3)

Эффективность АСК у больных острым ИМ была доказана в ставшем знаменитым многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), включавшем более 17 тыс. больных острым

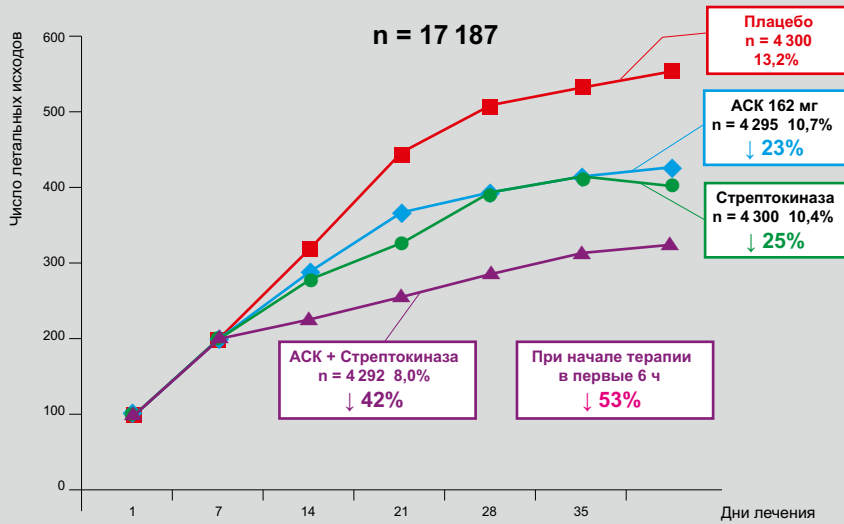
ИМ. Эффективность АСК (160 мг/сут.) оказалась сопоставимой с эффективностью тромболитика стрептокиназы (1,5 млн. ЕД в течение часа). В течение 35 дней наблюдения в группах АСК и стрептокиназы по сравнению с контрольной группой смертность снизилась соответственно на 23 и 25%. Эффективность комбинации АСК и стрептокиназы была особенно высока: смертность снизилась на 42%.

(Слайд 4)

Назначение АСК в течение длительного времени после перенесенного инфаркта миокарда приводит к снижению смертности на 31%, риска нефатального инфаркта миокарда – на 31%, нефатального инсульта – на 42%. В целом опасность развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений при назначении АСК снижается на 25%. Риск нефатального инсульта снижается наряду с риском инфаркта миокарда, т.к. атеросклероз – это системное заболевание,

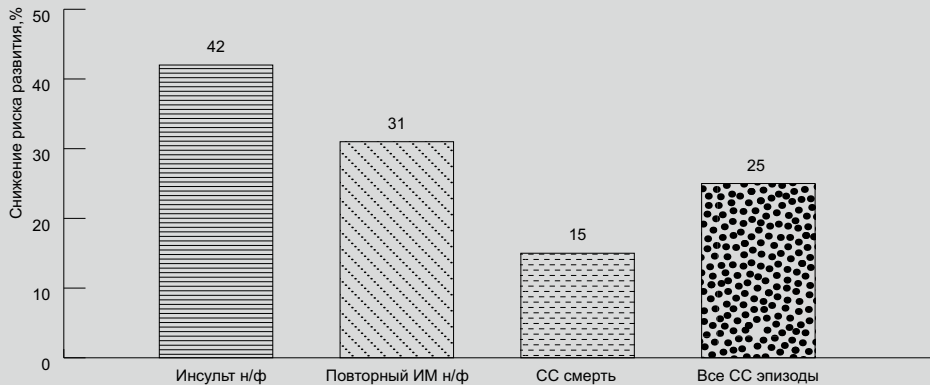
Слайд 3

ОБЩАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (ISIS-II, 1988)



Слайд 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА 65 ИССЛЕДОВАНИЙ)



Слайд 5

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА – АНТИАГРЕГАНТ ВЫБОРА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ИБС

**Стабильные формы ИБС:
стенокардия,
безболевая форма ИБС,
перенесенный ИМ**

**АСК 75-150 мг 1 раз в день
после еды
Неограниченно долго**

**При непереносимости
или резистентности к АСК
(альтернатива)**

**Клопидогрел (монотерапия)
75 мг 1 раз в день после еды**

**После перенесенного
АКШ**

**АСК 75-100 мг 1 раз в день
после еды
Неограниченно долго**

**При непереносимости
или резистентности к АСК
(альтернатива)**

**Клопидогрел (монотерапия)
75 мг 1 раз в день после еды**

поражающее нередко одновременно несколько сосудистых бассейнов.

(Слайд 5)

У больных стабильными формами ИБС, к которым относятся и больные после АКШ (АСК следует назначать в первые 48 ч после операции), и больные, перенесшие ИМ давностью более года, АСК является препаратом выбора. Клопидогрел относится к альтернативным препаратам.

(Слайд 6)

При остром коронарном синдроме с подъемом и без подъема сегмента ST, так же как и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), АСК должна быть назначена в отсутствие противопоказаний всем больным (стартовая доза 325 мг, поддерживающая 75–150 мг/сут) в комбинации с клопидогрелом, причем через 12 мес. клопидогрел отменяют, в то время как АСК больной должен принимать неограниченно долго, т. е. пожизненно.

Длительность комбинированной антиагрегантной терапии после ангиопластики зависит от характера стента: при голометаллическом стенте риск тромбообразования через месяц после установки стента снижается, и в случае очень высокого риска геморрагических осложнений (например, у больных, получающих варфарин) клопидогрел может быть отменен. При установке стента с лекарственным покрытием (сиролимус, паклитаксел и пр.), которое призвано уменьшить пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, риск тромбоза остается повышенным на протяжении 6–12 мес., в связи с чем комбинированная антиагрегантная терапия должна продолжаться гораздо дольше (оптимально – до года).

(Слайд 7)

Подтверждение пользы назначения АСК больным артериальной гипертензией (АГ) было получено в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), включавшем 18 790 боль-

Слайд 6

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА НАЗНАЧАЕТСЯ ПРИ ОКС И ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ

После перенесенного ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ	После перенесенного ЧКВ ангиопластика и/или стентирование	
	АСК 75-100 мг/сутки неограниченно долго	
<ul style="list-style-type: none"> • АСК 75-100 мг неограниченно долго + • Клопидогрел 75 мг в течение 12 месяцев 	Голометаллический стент	Стент с лекарственным покрытием
	+ Клопидогрел 75 мг в течение 12 месяцев При высоком риске кровотечений через 2-4 недели клопидогрел может быть отменен	+ Клопидогрел 75 мг в течение минимум 12 месяцев

Слайд 7

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

- Применение АСК в низких дозах (75-100 мг/сутки), рекомендуется при наличии перенесенного ИМ, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, если нет угрозы кровотечения.
- Низкая доза АСК также показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня креатинина или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ.
- Доказано, что польза от снижения риска ССО при назначении АСК превышает риск развития кровотечения.

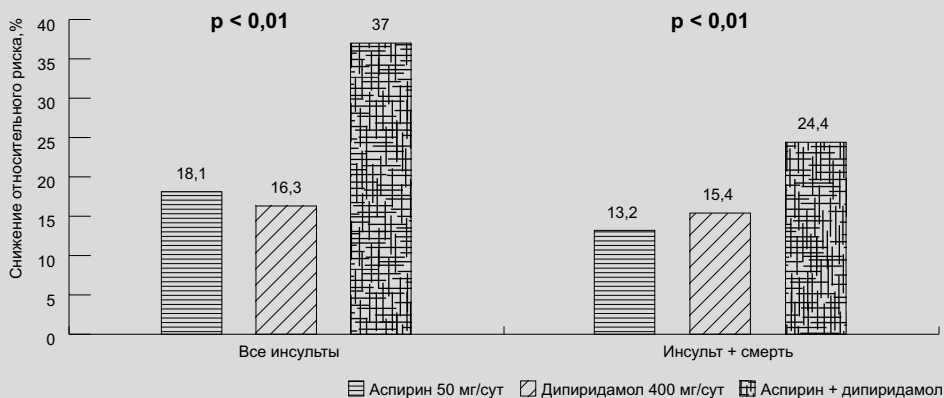
Для минимизации риска геморрагического МИ лечение АСК может быть начато только при адекватном контроле АД

Слайд 8

ВТОРОЕ ЕВРОПЕЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА (ESPS-2: 1989–1995 гг.)

59 клинических центров в 13 странах

6602 пациентов, 2 года наблюдения
Ишемический инсульт – 76,3%; ТИА – 23,7%



The ESPS 2 Group: *J. Neurol Sci, suppl. V. 151, Sept. 1997:1–66*

ных АГ, часть которых, помимо эффективной комбинированной гипотензивной терапии, получала АСК в дозе 75 мг/сут. Назначение АСК позволило дополнительно снизить риск развития фатального и нефатального ИМ на 36%, летальность от коронарных осложнений – на 15%. Наибольшую пользу от назначения АСК, как было отмечено, получили больные с умеренным повышением уровня креатинина сыворотки (>115 мкмоль/л), а также пациенты с высоким общим сердечно-сосудистым риском. Следует подчеркнуть, что для уменьшения риска геморрагического инсульта АСК должна назначаться только после достижения уровня АД ниже 150/90 мм рт. ст.

(Слайд 8)

АСК с профилактической целью целесообразно назначать у лиц с высоким риском развития ишемического инсульта. Факторы риска развития ишемического инсульта: выраженная дислипидемия, сахарный диабет, артериальная

гипертония, курение, ожирение. Многократно повышает риск развития ишемического инсульта недавно перенесенная больным транзиторная ишемическая атака (ТИА).

Высокой профилактической активностью в отношении предупреждения повторного ишемического инсульта обладает комбинация АСК с дипиридамо́лом (исследования ESPS, ESPS-2, ESPRIT). В сравнении с монотерапией АСК при добавлении дипиридамо́ла риск повторного инсульта снижается на 20–22%.

У больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт, предложены три стратегии ведения больных (Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ishemic Attack. European Stroke Organization, 2008): АСК 50–325 мг/сут (класс I, уровень доказательности А); АСК 50–325 мг/сут + дипиридамо́л (класс I, уровень доказательности А); клопидогрел 75 мг/сут (класс I, уровень доказательности А). У всех вариантов ведения больных одинаковый уровень доказательности.

Слайд 9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Women's health study



(Слайд 9)

В исследовании WHS (Women's Health Study), включавшем 40 тыс. практически здоровых женщин 45 лет и старше, оценивалась эффективность АСК в дозе 100 мг/сут. Через 10 лет наблюдения было обнаружено достоверное снижение риска инсульта на 17% ($p = 0,004$), ишемического инсульта – на 24% ($p = 0,009$), в то время как частота развития инфаркта миокарда и геморрагического инсульта не изменилась. При этом у женщин старше 65 лет (а таких было около 10%) достоверно снизилась не только частота развития инсульта, но и частота инфаркта миокарда и сердечно-сосудистая смертность. Другими словами, чем выше риск сердечно-сосудистых осложнений, тем выше ожидаемая польза от назначения АСК.

(Слайд 10)

Доза АСК в различных исследованиях варьировала от 30 до 1 500 мг, причем низкие дозы АСК (ниже 325 мг/сут) оказались даже более эффективными в отношении предотвра-

щения сердечно-сосудистых осложнений, чем высокие дозы (900–1 500 мг/сут). В целом назначение АСК снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 23%. Разумеется, при использовании меньших доз АСК уменьшается раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, снижается вероятность развития геморрагических осложнений.

(Слайд 11)

Применительно к повреждающему действию АСК на слизистую ЖКТ можно говорить о местном и системном действии. Системный эффект не зависит от пути введения АСК и является неотъемлемым от основного фармакологического действия – ингибирования ЦОГ-1 с последующим ингибированием синтеза простагландинов E2 и F2 α , обеспечивающих защиту слизистой желудка. Местный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на слизистую желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупиц АСК. Местного по-

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой
пленочной оболочкой №30

ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹

для первичной и вторичной **профилактики**:²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций



таблетка покрыта **кишечнорастворимой пленочной оболочкой**



уменьшает раздражающее действие
на слизистую оболочку желудка²



имеет **2 оптимальные дозировки 50 мг**
и **100 мг** для приема 1 раз в сутки²



можно купить в аптеке **без рецепта** врача



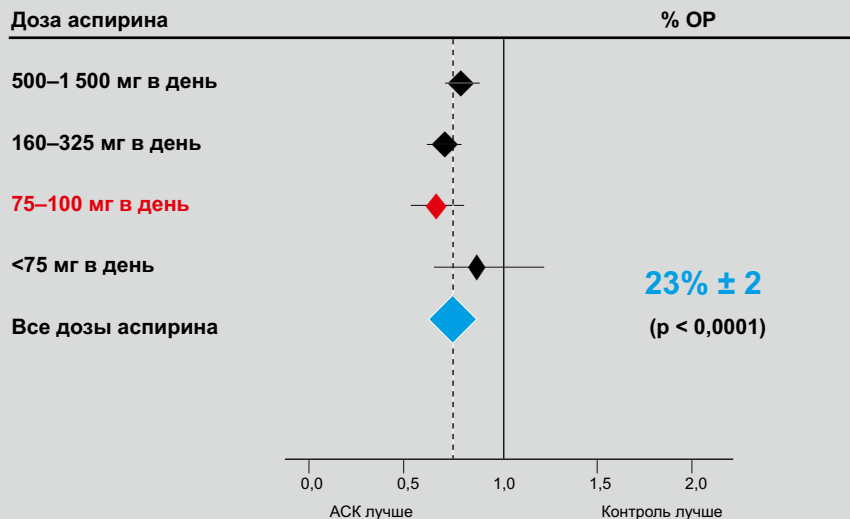
доступен **каждому пациенту**
для длительной терапии

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Сотсон, ноябрь 2012
2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата

Слайд 10

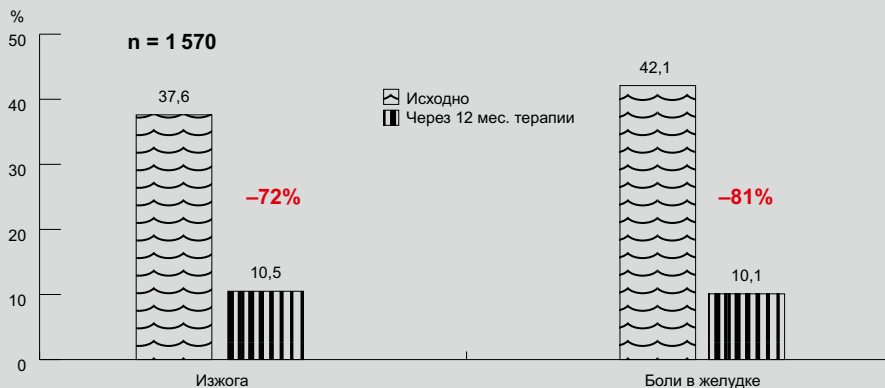
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКИХ (75–100 МГ) ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324:71–86.

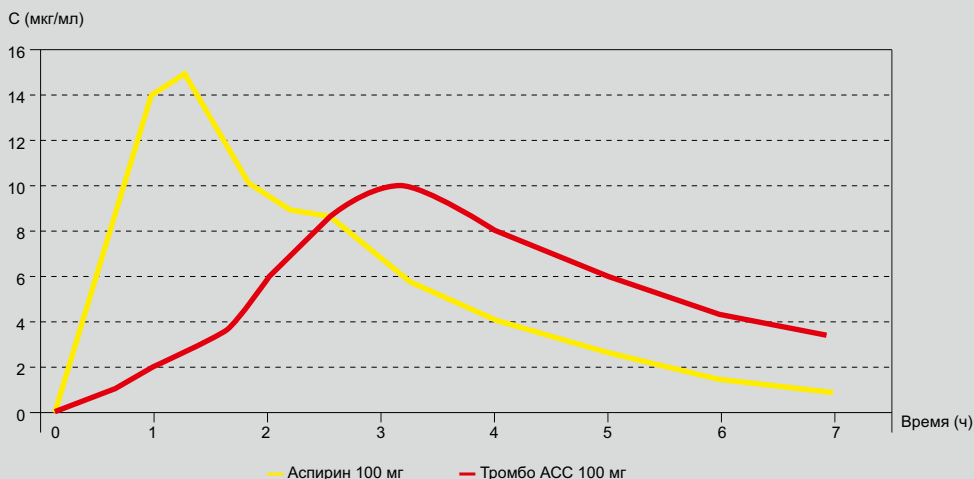
Слайд 11

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ СО СТОРОНЫ ЖКТ ПОСЛЕ ЗАМЕНЫ «ОБЫЧНОЙ» АСК НА КИШЕЧНОРАСТВОРИМУЮ АСК



Слайд 12

ФАРМАКОКИНЕТИКА ОБЫЧНОЙ АСК И ПРЕПАРАТА ТРОМБО АСС



вреждающего действия на слизистую желудка практически лишены кишечнорастворимые формы АСК. Во всяком случае, было показано, что при переводе больных с обычных таблеток АСК на таблетки с кишечнорастворимым покрытием улучшалась переносимость терапии: снижалась частота изжоги и болей в желудке.

(Слайд 12)

Использование современных лекарственных форм АСК с кишечнорастворимым покрытием является одним из способов предотвращения гастропатии. К таким лекарственным формам принадлежит давно и с успехом применяемый в России препарат Тромбо АСС.

Следует учитывать, что при использовании АСК с кишечнорастворимым покрытием (Тромбо АСС) на 2 ч запаздывает достижение пика концентрации препарата в плазме. Это не имеет значения при длительном применении АСК с профилактической целью и ста-

новится существенным только при развитии острого коронарного синдрома, когда целесообразно однократно принять АСК в дозе 325 мг в быстрорастворимой шипучей форме либо разжевать 2–3 таблетки АСК с кишечнорастворимым покрытием. При необходимости же длительного регулярного приема важна не столько скорость наступления эффекта, сколько снижение частоты и выраженности побочных явлений со стороны ЖКТ, что обеспечивается при использовании препарата Тромбо АСС.

Тромбо АСС содержит 50 или 100 мг АСК в таблетке, что обеспечивает надежный антитромбоцитарный эффект без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений. Дополнительным достоинством Тромбо АСС является невысокая стоимость, т.е. доступность для абсолютного большинства нуждающихся в антиагрегантной терапии пациентов.

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ОККЛЮЗИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ УСТРОЙСТВОМ WATCHMAN КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

О.О. Шахматова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Длительная антикоагулянтная терапия достаточно эффективна в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (МА), однако связана с целым рядом сложностей (в первую очередь – с риском серьезных кровотечений). Достаточно большое количество пациентов имеют противопоказания к терапии антикоагулянтами; чаще в случае наличия относительных противопоказаний вопрос решается в пользу неназначения препаратов. Более того, очень многие больные прекращают прием антикоагулянтов по разным причинам (в таблице 1 приведены данные о потере пациентов в рафинированных условиях клинических испытаний; в реальной клинической практике цифры намного выше).

Трудностями длительной антикоагулянтной терапии объясняется активный поиск альтернативных профилактических стратегий, особенно у пациентов высокого риска. Ушко левого предсердия (ЛП) является основным источником тромбоэмболии при МА (до 90% тромбоэмболов [4]) (рис. 1), поэтому в настоя-

щее время активно разрабатываются различные способы его изоляции.



Рисунок 1. Тромбоз ушка левого предсердия у пациента с мерцательной аритмией. Адаптировано из [5]

Описание устройства и процедуры имплантации

Устройство Watchman (Boston Scientific) (рис. 2) представляет собой саморасширяющийся каркас из нитинола с «усиками» для фиксации,

Таблица 1.

Частота отказа от приема антикоагулянтов у пациентов с мерцательной аритмией [1–3]

	Дабигатран 300 мг/сут (RE-LY)	Ривароксабан 20 мг/ сут (ROCKET-AF)	Апиксабан 10 мг/сут (ARISTOTLE)	Варфарин (по данным 3 испытаний)
Первый год	16%			10%
Второй год	21% (за 2 года)	23,7% (за 1,6 лет)	25,3% (за 1,8 лет)	18–27,5%

покрытый водонепроницаемой тканью из полиэстера (диаметр пор – 160 мкм). Свойства покрытия из полиэтилентерефталата (PET) обеспечивают ускоренную эндотелизацию поверхности устройства. Строение окклюдера таково, что подходит практически под любую анатомию ушка левого предсердия.

Устройство имплантируется под контролем флюороскопии и чреспищеводной ЭХОКГ. Процедура проводится под местной или общей анестезией. Доступ осуществляется путем пункции бедренной вены. Далее производится пункция межпредсердной перегородки, в ЛП вводится контрастное вещество для уточнения анатомии его ушка. Система для транссептального доступа имеет диаметр 14F, длина рабочей части катетера – 75 см. Затем подходящее по диаметру (21, 24, 27, 30 или 33 мм) устройство Watchman устанавливается в устье ушка ЛП через катетер диаметром 12F (4 мм). Как правило, диаметр устройства на 10–20% превышает измеренный диаметр устья ушка левого предсердия, что обеспечивает достаточную компрессию на стенки камеры и, соответственно, большую стабильность устройства. Правильность пространственной ориентации и стабильность уточняется по данным чреспищеводной (ЧП) ЭХОКГ и ангиографии перед освобождением устройства. Во время процедуры вводят гепарин 100 Ед/кг с целью увеличения активированного времени свертывания 250–350 сек; при необходимости этот показа-

тель следует контролировать каждые 30 мин [6–8, 11].

Устройство окклюдера постоянно совершенствуется: на *рисунке 3* представлено новое (4-е) поколение системы Watchman с атравматичным дистальным концом, применение которого (по предварительным результатам исследования EVOLVE) связано с меньшим риском гемоперикарда [9]. Кроме того, устройство следующего поколения лучше анатомически адаптировано, поэтому существует только 3 варианта размеров (22, 26, 31 мм).

Подготовка к процедуре имплантации [10]

Перед имплантацией устройства Watchman следует выполнить ЧП-ЭХОКГ с целью исключения тромбоза ушка левого предсердия, а также для уточнения его анатомии и подбора диаметра окклюдера. Необходимо оценить такие параметры, как форма и размер устья ушка ЛП, ориентация и длина ушка ЛП, количество долей и особенности строения гребенчатых мышц. Для адекватной оценки ушка ЛП требуется выполнение ЧП-ЭХОКГ как минимум в 4 проекциях.

Приемлемыми для имплантации устройства Watchman являются размеры устья ушка ЛП от 17 до 31 мм. В *таблице 2* приведены соотношения между максимальным диаметром устья ушка ЛП и рекомендованными размерами окклюдера.

Таблица 2.
Индивидуальный подбор размера устройства Watchman

Максимальный диаметр устья ушка левого предсердия, мм	Диаметр устройства, мм
17–19	21
20–22	24
23–25	27
26–28	30
29–31	33

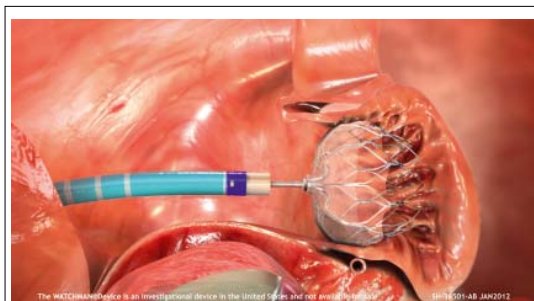


Рисунок 2. Устройство Watchman, устанавливаемое в ушко ЛП (адаптировано с сайта <http://www.bostonscientific.com>)

Окклюдер может быть установлен в ушко ЛП в том случае, если длина этой анатомической структуры сопоставима или больше, чем максимальный диаметр ее устья.

Форма ушка ЛП может быть классифицирована на 3 основных типа (рис. 4), которые определяют сложность процедуры имплантации:

А. «Ветроуказатель» (букв. – «ветряной носок», wind sock): вариант строения, при котором преобладает одна протяженная доля; имплантация устройства относительно проста.

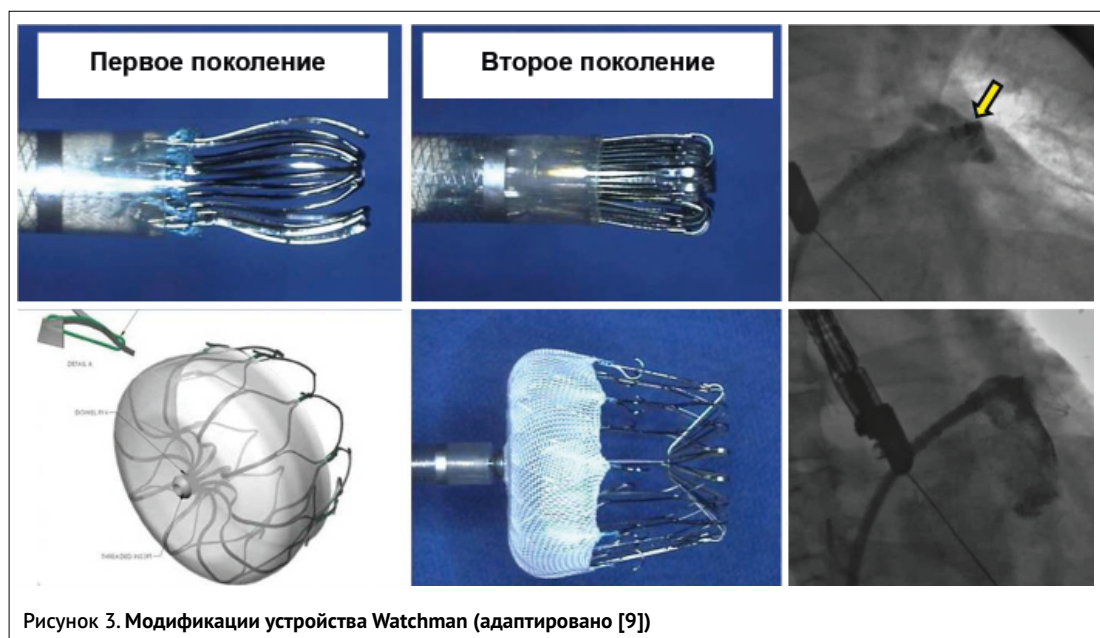
Б. «Куриное крыло» (chicken wing): в доминирующей доле на некотором расстоянии от устья имеется крутой изгиб. Если проксимальная часть длиннее, чем наибольший диаметр, тогда имплантировать окклюдер достаточно легко; в противном случае процедура может быть осложнена.

В. «Брокколи» (broccoli): ушко ЛП имеет малую длину и сложное строение с несколькими долями. При таком варианте анатомии имплантация устройства Watchman крайне затруднена из-за большого количества полостей и малой протяженности.

Ведение пациента после имплантации устройства

После процедуры пациенту показано интенсивное наблюдение: до выхода из наркоза следует мониторировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сатурацию крови кислородом. После полного восстановления сознания необходимо оценить неврологический статус. Как минимум, в течение 6 ч следует продолжать мониторировать основные параметры гемодинамики. Необходимо контролировать местный статус, учитывая возможность формирования гематомы или кровотечения из места пункции бедренной вены.

Следует назначить антибиотикопрофилактику в соответствии с местными рекомендациями. В течение последующих 6 мес. показано проведение стандартной профилактики бактериального эндокардита. В дальнейшем проведение профилактических мероприятий возможно по усмотрению лечащего врача [10].



Что касается антитромботической терапии, пациентам показан прием варфарина с МНО 2,0–3,0 и аспирина 75 мг/сут в течение, по крайней мере, 45 сут после процедуры (такая длительность определяется сроками эндотелизации поверхности устройства). Введение гепарина после имплантации не показано. Через 45 дней после установки устройства с помощью ЧП-ЭХОКГ проверяют позиционирование окклюдера. В случае оптимальной установки устройства (полная окклюзия устья ушка ЛП и отсутствие тромботических масс на поверхности окклюдера) по усмотрению лечащего врача варфарин может быть отменен; до 6 мес. после процедуры следует назначать клопидогрел 75 мг в сочетании с аспирином, далее – аспирин неопределенно долго. В случае неадекватного позиционирования устройства (сохраняющийся краевой поток более 5 мм в диаметре) следует продолжить лечение варфарином до уменьшения потока менее 5 мм.

Вышеизложенная тактика ведения основана на протоколе исследования PROTECT AF [8].

Эффективность и безопасность имплантации устройства Watchman у пациентов с мерцательной аритмией.

В таблице 3 перечислены и кратко охарактеризованы основные исследования, посвященные этому вопросу.

В настоящий момент прежде всего следует ориентироваться на результаты исследования **PROTECT AF**. В начале 2013 г. были опубликованы предварительные **результаты наблюдения в течение 2,3 лет** [8]. Было показано, что Watchman не хуже варфарина в отношении развития инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,71; 95% ДИ 0,44–1,30% в год); отсутствие преимуществ по комбинированной конечной точке в первую очередь объяснялось острыми осложнениями, связанными с процедурой имплантации устройства (гемоперикард с тампонадой, перипроцедуральный инсульт, в т. ч. – вследствие воздушной эмболии); ОР развития кровотечений и осложнений имплантации – 1,53 (95% ДИ 0,95–2,70). При этом частота геморрагических инсультов была значительно

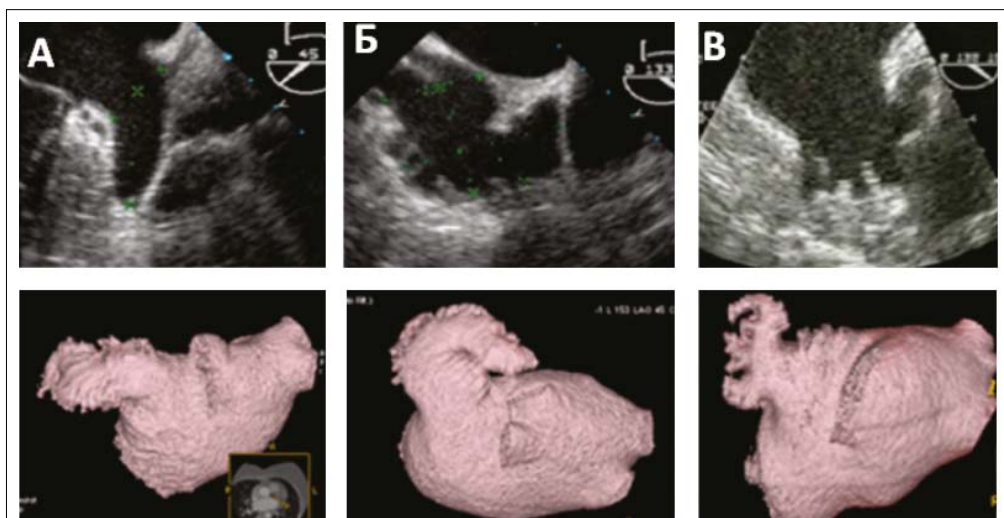


Рисунок 4. Типы анатомии ушка левого предсердия (верхние рисунки – данные ЧП-ЭХОКГ, нижние рисунки – трехмерная реконструкция по данным МСКТ с контрастированием) (адаптировано из [10])

ниже в группе инвазивного лечения (ОР 0,23; 95% ДИ 0,04–0,79).

Начиная со вторых суток в группе устройства Watchman зарегистрировано значительно меньше кровотечений, чем в группе контроля, особенно после отмены варфарина (ОР 0,42) и клопидогрела (ОР 0,35).

В настоящее время доступны **результаты 4-летнего наблюдения** [14], демонстрирующие преимущества эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП над стандартной терапией варфарином: частота СС смерти, инсульта и системной эмболии в группе Watchman составила 2,3%, в контрольной группе – 3,8% (относительный риск 0,60, апостериорная вероятность превосходства – 96%). При этом отмечается достоверное снижение СС смертности (1% против 2,4%, ОШ 0,40; $p = 0,0045$) и общей смертности (3,2% против 4,8%, ОШ 0,66; $p = 0,0379$) в группе окклюдера.

В основном преимущества по частоте первичной конечной точки достигнуты за счет более «легких» пациентов с CHADS₂ = 1 (ОШ 0,29, 95% ДИ 0,08–1,03), тогда как у пациентов с большим риском ТЭ осложнений эффективность двух методов лечения не различается (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,53–1,85). Также анализ в подгруппах выявил большую эффективность окклюдера у мужчин и у пациентов с персистирующей формой МА. Различия по частоте комбинированной конечной точки по безопасности за 4-летний период наблюдения частично нивелировались и стали статистически не достоверны (ОР 1,17; 95% ДИ 0,78–1,95) за счет накопления геморрагических осложнений на фоне приема варфарина.

По мнению некоторых экспертов, результаты этого исследования с трудом могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику, поскольку в него включалось много от-

Таблица 3.

Основные результаты клинических испытаний устройства Watchman

Исследование	Количество пациентов (количество центров)	Особенности и основные результаты
Завершившиеся исследования		
Пилотные исследования	66 (8)	Приемлемый профиль эффективности и безопасности окклюдера [7]
Continued Access Registry (CAP)	567 (26)	Продемонстрировано уменьшение количества осложнений процедуры имплантации на фоне накопления опыта у операторов [11]
ASAP	150 (4)	Участвовали пациенты с противопоказаниями к приему варфарина. Группа контроля отсутствовала. Частота ишемического инсульта на 77% ниже, чем рассчитанная на основании характеристик пациентов по шкале CHADS ₂ [12]
Продолжающиеся исследования		
PROTECT AF	707 (59)	Самое крупное на настоящий момент проспективное исследование, сравнивающее эффективность имплантации устройства Watchman и длительной терапии варфарином у пациентов с неклапанной МА. Результаты четырехлетнего наблюдения продемонстрировали преимущества эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП над стандартной терапией варфарином [13]. Окончательные результаты пятилетнего наблюдения ожидаются к декабрю 2013 г.
EVOLVE	69 (3)	Тестирование устройства нового поколения с атравматичным дистальным концом показало, что такое изменение в конструкции ассоциировано с меньшим числом осложнений при имплантации [9]
PREVAIL	407 (41)	Исследование спланировано с учетом высокой частоты перипроцедуральных осложнений с акцентом на непосредственных результатах имплантации устройства Watchman. Предварительные результаты говорят о меньшей частоте осложнений имплантации в сравнении с показателями PROTECT AF [14, 15]
CAP 2	Запланировано от 300 до 1500 (60)	Пациенты, включаемые в исследование PREVAIL, будут наблюдаться в течение 5 лет для уточнения эффективности и безопасности имплантации устройства Watchman [16]

носителю «легких» пациентов ($CHADS_2 = 1$). Тем не менее среднее значение индекса составило 2,2, что абсолютно сопоставимо с характеристикой пациентов с клапанной МА в современных РКИ (в AVERROES и RE-LY – 2,1) [1, 17].

В исследование PREVAIL включались пациенты с большим риском тромбоэмболических осложнений, чем в исследовании PROTECT. Частота успешной имплантации устройства составила 95,1% (в PROTECT AF – 91%), при этом частота успешной имплантации устройства опытными операторами составила 96,3%, в первые оперирующими – 93,2%.

«Широкая» конечная точка по безопасности, включающая перфорацию сердца, гемоперикард с тампонадой, ишемический инсульт, эмболизацию устройства и другие сосудистые осложнения, была зафиксирована у 4,4% пациентов группы устройства Watchman (в исследовании PROTECT в аналогичной группе пациентов – 8,7%, $p = 0,004$). Перфорация сердца, требующая хирургического вмешательства, произошла у 0,4% пациентов (в PROTECT – 1,6%, $p = 0,027$); гемоперикард с тампонадой, требующей вмешательства, был зафиксирован у 1,5% пациентов (в PROTECT – 2,4%, $p = 0,318$).

Суммируя данные, приведенные выше, можно сказать, что в случае успешной имплантации устройства Watchman такая тактика оказывается эффективнее и значительно безопаснее, чем длительный прием варфарина. Осложнения имплантации устройства остаются основным ограничением к широкому распространению процедуры окклюзирования ушка ЛП. Основной предиктор развития осложнений – опыт оператора. Исходя из этого, в настоящее время обязательным условием для имплантации устройств в той или иной клинике является обучение оператора с получением специального сертификата от фирмы-производителя.

Показания к имплантации

На данный момент устройство Watchman разрешено к применению в странах ЕС, но FDA пока

воздерживается от вынесения окончательного решения о возможности применения этого окклюдера до получения пятилетних результатов исследования PROTECT AF, а также результатов исследования PREVAIL (ожидаемый срок принятия решения – декабрь 2013 г.).

Согласно мнению экспертов, отраженному в Рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов 2012 г., окклюзия ушка левого предсердия пока не рассматривается как альтернатива длительной антикоагулянтной терапии, а может быть выполнена лишь у пациентов с противопоказаниями к такому лечению (класс рекомендаций – IIb) [18]. По-видимому, после получения окончательных результатов исследования PROTECT AF спектр показаний может значительно расшириться.

Наиболее очевидными кандидатами на имплантацию окклюдера уже в настоящее время могут быть пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений, отказывающиеся от приема антикоагулянтов, а также больные, прекратившие прием этих препаратов по какой-либо причине, когда не удастся устранить эту причину и вернуться к приему лекарств.

Обсуждаемым и, возможно, перспективным направлением для расширения показаний к эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП представляется применение этих устройств у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, а также у больных после успешной абляции по поводу МА [19, 20].

Теоретически, еще одной нишей для этих устройств могло бы быть комбинированное применение с пероральными антикоагулянтами у пациентов с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений (в т.ч. тех, кто перенес ишемический инсульт на фоне адекватного медикаментозного лечения).

Альтернативные устройства

Существуют и другие системы для малоинвазивного «отключения» ушка левого предсердия (рис. 5).

Устройства WaveCrest и PLAATO в настоящее время не используются.

Устройство Amplatzer разрешено к применению в странах ЕС (ожидаемый срок принятия решения FDA о применении на территории США – 2015 г.). Система Amplatzer характеризуется рядом особенностей, которые делают ее несколько менее удобной в сравнении с устройством Watchman: 1) корпус окклюдера не полностью находится в ушке ЛП, частично занимая полость ЛП; 2) есть необходимость в подборе размеров катетеров и интродьюсеров, в процессе процедуры может потребоваться замена катетеров и интродьюсеров; 3) для коррекции позиции устройство должно быть полностью удалено; 4) больше (восемь) вариантов размеров окклюдеров; 7) более трудоемкая процедура имплантации, которая реализуется в ее большей длительности (для первого поколения устройства в среднем 90 мин против 56 мин в случае устройства Watchman).

Прямых сравнительных исследований различных устройств не проводилось, поэтому говорить о преимуществах того или иного окклюдера довольно сложно. Стоит подчеркнуть, что наибольшая доказательная база, безусловно, накоплена в отношении устройства Watchman (по сути, это пока единственное устройство, применение которого оценено в проспективных исследованиях).

Окончательно судить о месте окклюзи-

рующих ушко ЛП устройств в спектре подходов к профилактике тромбоэмболических осложнений пока, пожалуй, несколько преждевременно, поскольку на настоящий момент даже не иницированы исследования по сравнению этого метода лечения и «новых» пероральных антикоагулянтов. Тем не менее финальные результаты исследования PROTECT AF, ожидаемые в декабре 2013 г., позволят уточнить показания к инвазивной профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией.

Литература

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361:1139–51.
2. Manesh RP, Kenneth WM, Jyotsna Garg MS et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365:883–91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365:981–92.
4. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1996; 61:755–9.
5. Кропачева Е.С., Заграй А.А., Быкова Е.С. и соавт. Случай восстановления синусового ритма у больного мерцательной аритмией после лизиса тромбов в левом предсердии и его ушке

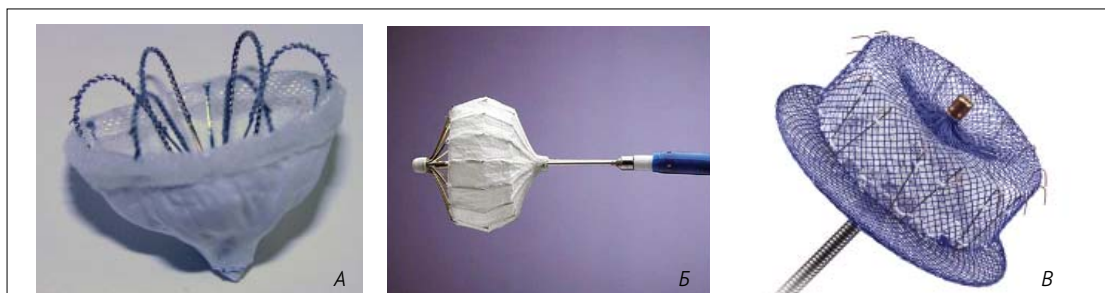


Рисунок 5. Альтернативные устройства для эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП

- А. Устройство WaveCrest. Адаптировано [21]
 Б. Устройство PLAATO. Адаптировано из [22]
 В. Устройство Amplatzer Cardiac Plug Amulet. Адаптировано из [23]

на фоне длительной терапии непрямыми антикоагулянтами. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2003;9:122–4.

6. WATCHMAN® Left Atrial Appendage Closure System. A Proven Device Alternative To Warfarin. Презентация на сайте фирмы-производителя устройства Watchman Boston Scientific. http://www.bostonscientific.com/watchman-eu/assets/pdf/WATCHMAN_PPT_Update.pdf.

7. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1490–5.

8. Reddy V, Doshi S, Sievert H et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*, 127 (6):720–9.

9. Reddy VY, Neuzil P, Sick P, Sievert H. Minimizing the Risk for Pericardial Effusion/Tamponade During LA Appendage Closure Using a Next-Generation Watchman LAA Closure Device (Preliminary Results of the European EVOLVE Registry). *Circulation*, 2011; 124: A16825.

10. Mbius-Winkler S, Sandri M, Mangner N et al. The WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device for Atrial Fibrillation. *J. Vis. Exp.* (60), e3671, doi:10.3791/3671 (2012).

11. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. *Circulation*, 2011;123:417–24.

12. Reddy VY, Mbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61 (25):2551–6.

13. Reddy VY. Long term results of PROTECT AF: The mortality effects of left atrial appendage closure versus warfarin for stroke prophylaxis in AF. Presented at: *Heart Rhythm Society 34th Annual Scientific Sessions*; May 9, 2013; Denver, CO.

14. PREVAIL Study. Презентация на сайте фирмы-производителя устройства Watchman Boston Scientific. <http://www.bostonscientific.com/watchman-eu/clinical-data/prevail-clinical-study.html>

15. <http://www.medpagetoday.com/upload/2013/3/9/PREVAIL.pdf>

16. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01760291>

17. Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell J et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364:806–17.

18. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2012; 33:2719–47.

19. Swaans MJ, Alipour A, Rensing BJ et al. Catheter Ablation in Combination With Left Atrial Appendage Closure for Atrial Fibrillation. *J. Vis. Exp.* (72), e3818, doi:10.3791/3818 (2013).

20. Neuzil P. New preventive strategies: drugs and devices. Доклад на Европейском конгрессе кардиологов 2011 г. <http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=1047>

21. Coherex Medical Expands Portfolio with New Medical Device; New Heart Implant Treats Patients at Risk for Stroke. Пресс-релиз устройства WaveCrest. <http://www.businesswire.com/cgi-bin/mmg.cgi?eid=6487345&lang=en>

22. Syed TM, Halperin JL. Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: state of the art and current challenges. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2007;4: 428–35.

23. St. Jude Medical Receives CE Mark of Next-Generation Cardiac Device for Stroke Prevention. Пресс-релиз нового поколения устройства <http://www.businesswire.com/multimedia/home/20130118005023/en/>

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ФОКУС НА АТОРВАСТАТИН

А.В. Сусеков

Лаборатория клинической липидологии отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ РФ



Атеросклероз с его основными клиническими проявлениями (инфаркт, инсульт, перемежающаяся хромота) продолжает лидировать в структуре заболеваемости и смертности большинства стран Восточной Европы, включая Российскую Федерацию. О роли статинов в профилактике атеросклероза мы беседуем с ведущим научным сотрудником лаборатории клинической липидологии отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ РФ, членом EAS/IAS/NLA/Heart UK/ACC/ANA/IAS Lipid Guidelines Committee/DALM International Atherosclerosis Advisory Board, д.м.н. Андреем Владимировичем Сусековым.

[?] – *Андрей Владимирович, при каких условиях можно говорить о снижении риска развития осложнений атеросклероза?*

– В настоящее время считается доказанным тот факт, что снижение риска развития осложнений атеросклероза (инфаркты, инсульты и т.д.) достигается при снижении уровня ХС-ЛПНП на 40–50%. Это было убедительно показано в ряде исследований со статинами (TNT, HPS, Prove-IT, JUPITER, SATURN). Должен сказать, что вышло несколько ключевых метаанализов по исследованиям эффективности терапии статинами (СТТ, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2005, 2010 и 2012 гг.), где были сделаны выводы в отношении эффективности и безопасности терапии статинами, включая пациентов низкого сердечно-сосудистого риска.

[?] – *Все ли исследования со статинами оказались успешными?*

– Нет. Исследования, посвященные проверке гипотезы о снижении остаточного (резидуального) риска, потерпели неудачу (ACCORD, AIM HIGH, dal-OUTCOME, HPS2-THRIVE, ASSURE). В то же время появилось много новых рекомендаций по лечению дислипидемий, которые были опубликованы за последние годы в Австралии, ЮАР, Испании, Китае, Японии. Из последних рекомендаций могу обратить внимание на Канадские рекомендации 2013 г., финские рекомендации, а также независимые рекомендации Международного общества атеросклероза (IAS), которые были опубликованы на сайте этой организации в августе 2013 г. (www.athero.org).

[?] – *Какие критерии важны при оценке сердечно-сосудистых рисков?*

– Концептуально профилактика и лечение атеросклероза может быть разделена на два больших интервала или зоны. Первичная профилактика предусматривает контроль факторов риска, который осуществляется на популяционном уровне: контроль факторов риска ИБС (СД 2-го типа, курение, артериальная гипертензия, повышение содержания уровня ХС-ЛПНП в крови). Очень важно в этой стадии уделять достаточно внимания доклинической диагностике атеросклероза (определение толщины

комплекса интима-медиа, коронарного кальция). В этой связи актуальна ре-классификация сердечно-сосудистых рисков (низкий умеренный высокий). К примеру, определение коронарного кальция (индекс Агатсона) у больного умеренного сердечно-сосудистого риска лучше, чем тест УЗДГ сонных артерий, т.к. последний не намного улучшает статистику по сравнению с рутинной оценкой факторов риска (0,77 → 0,81 для индекса Агатсона и 0,77 → 0,78 для ТКИМ) [1]. К реклассификаторам сердечно-сосудистого риска (умеренный → высокий) можно отнести ожирение, состояние постменопаузы, повышение уровня ТГ, Лп (а), снижение уровня «хорошего» холестерина, атеросклероз в сонных артериях и т.д.

В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению дислипидемий под эгидой IAS и Европейского общества атеросклероза (EAS) выделяют 4 степени сердечно-сосудистого риска:

- низкий
- умеренный
- высокий
- очень высокий.

Первичная профилактика атеросклероза касается, к примеру, 30-летнего мужчины или 40-летней женщины, у которых есть первоначальные проявления заболевания (утолщение комплекса интима-медиа и т.д.). Вторичная профилактика атеросклероза осуществляется в основном в соответствии с индивидуальным подходом в целях предупреждения атеросклероза и смерти или инвалидности.

[?] – *Какие из алгоритмов первичной профилактики атеросклероза можно выделить с точки зрения их актуальности? Какие из существующих рекомендаций применимы для России?*

– Что касается обзора алгоритмов по первичной профилактике и доказательной базы статинов, я бы выделил прежде всего нестареющую

классику. Это национальная образовательная программа NCEP ATP III (2001 г.), европейская программа PROCAM (Munster, 2002 г.), алгоритм SCORE (2003 г.), который активно внедряется в повседневную клиническую практику в РФ после опубликования европейских рекомендаций 2007 г. «Новая история», 2010 г. и далее. Здесь я бы выделил несколько «знаковых» рекомендаций, вышедших под эгидой Американской ассоциации сердца (AHA) и Американского колледжа кардиологов (ACCF). Это рекомендация ACCF/AHA Guideline для взрослых без симптомов заболевания (2010 г.). Конечно, сюда надо причислить рекомендации под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC) и EAS (ESC/EAS Guidelines, 2011 г.). И, пожалуй, рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) для лечения больных с СД (ADA Standards of Medical Care in Diabetes, 2011–2013 гг.). Новейшая история, 2013 г. Как я уже говорил, это радикальные канадские рекомендации (январь 2013 г.), консенсус ESC и EAS по семейным гиперхолестеринемиям (EAS/ESC Consensus in FH, август 2013 г.), независимая концептуальная статья IAS по дислипидемиям (IAS Position Paper – Global recommendations for the management of dyslipidemia, 2013 г.) и рекомендации Международной федерации для больных семейной гиперхолестеринемией (IFHF Guidelines for FH, сентябрь 2013 г., European Journal of Cardiology, в печати).

Позволю себе выделить несколько важных рекомендаций концептуальной статьи, которая вышла под эгидой Международного общества атеросклероза (IAS), на русском языке она скоро появится на сайте www.athero.org. В этих рекомендациях для первичной профилактики рекомендованы следующие целевые уровни:

- ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль
- ХС не-ЛВП < 3,4 ммоль/л
- Апо В < 90 мг/дл

В особенности эти рекомендации актуальны для стран очень высокого СС риска, к которым относится и Россия. Как известно, в России довольно низкая средняя продолжительность

жизни: у мужчин, по данным ВОЗ 2008 г., она составляет всего 60,5 года. В странах бывшего СНГ, по данным из того же источника, средняя продолжительность жизни выше: в Армении – 70,4 года, в Кыргызстане – 64,4 года, в Украине – 62,3 года, в Казахстане – 61,9 года. К началу 2014 г. эти Рекомендации будут переведены на русский язык и будут доступны для более широкого ознакомления на сайте Международного общества атеросклероза (www.athero.org).

[?] – *Какие алгоритмы используют для оценки степени риска в первичной профилактике?*

– Помимо алгоритма SCORE, активно внедряемого в РФ с 2007 г., можно также использовать и другие алгоритмы (QRISK, QRISK LIFETIME, PROCAM, Framingham Risk Score, Reynolds Risk Score, а также финскую шкалу оценки риска развития сахарного диабета FINRISC [2]).

Отдельного разговора заслуживает выход новых американских рекомендаций ACC/ANA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (NCEP ATP IV) [3]. В этих рекомендациях вообще отменены целевые уровни ХС-ЛПНП и выделены 4 группы пациентов, для которых рекомендовано назначение статинов в высоких и умеренных дозах. Первая группа: пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза в сонных, коронарных и периферических артериях. Вторая группа – пациенты с уровнем ХС-ЛПНП > 4,1 ммоль/л. Третья группа – больные сахарным диабетом в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС-ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л. Четвертая группа – пациенты без клинических проявлений атеросклероза или сахарного диабета (возраст 40–75 лет) с 10-летним риском осложнений атеросклероза более 7,5%. Эти рекомендации получили неоднозначную оценку среди участников конгресса, их продолжают активно обсуждать в мировой научной литературе и Интернете.

[?] – *Можно ли говорить о том, что если 10-летний риск осложненный – низкий, то пожизненный риск – невысок?*

– Тут есть определенный парадокс: при небольшом кратковременном (10-летнем) сердечно-сосудистом риске может быть достаточно высокий пожизненный риск. На мой взгляд, многие международные рекомендации сейчас направлены на переоценку ценностей (10-летний VS пожизненный риск). Возможно, и в Российских рекомендациях в скором времени потребуется вводить понятие «пожизненного» сердечно-сосудистого риска. К примеру, у одного из моих пациентов, Дмитрия, молодого некурящего мужчины 47 лет, с АД = 120/80 мм рт. ст., индексом атерогенности 4,45, с ростом 180 см и массой тела 87 кг, пожизненный риск ИМ/инсульта, до 95 лет составляет 30,9%, до 85 лет – 27,5%, до 65 лет – 7,6%. Другими словами, в толпе из 100 человек, таких как Дмитрий, до 65 лет только у 8 человек может развиться ИМ или инсульт. До 95-летнего возраста эти осложнения атеросклероза могут возникнуть у 31 из 100 чел. Формально, в краткосрочном прогнозе риск может быть небольшой, в долгосрочной перспективе (в ближайшие 20–30 лет) сердечно-сосудистый риск может быть высоким [4]. Этот пример иллюстрирует важность оценки «пожизненного риска» у молодых мужчин и женщин. Кстати сказать, широко используемый в нашей стране алгоритм SCORE неприменим для таких молодых пациентов, как Дмитрий – т.е. существует возможность недооценки риска.

Вообще, по данным американских исследований начала 2000-х гг. (S. Nissen et al.), с помощью внутрикоронарного ультразвукового исследования было показано, что встречаемость бессимптомного коронарного атеросклероза очень высока. Даже в возрастном диапазоне 20–29 лет бессимптомный коронарный атеросклероз встречается у 37% добровольцев, в диапазоне 30–39 лет – уже у 60%, и, наконец, в диапазоне 40–49 лет – каждый седьмой взрос-

лый имеет те или иные проявления коронарного атеросклероза, которые пока не проявляются клинически.

[?] – *Каково место статинов в первичной профилактике атеросклероза?*

– Здесь очень много нерешенных вопросов, а именно: в научной международной литературе обсуждается целесообразность назначения статинов взрослым пациентам низкого сердечно-сосудистого риска до 85 лет. Существуют большие противоречия среди международных экспертов в области лечения атеросклероза (IAS Expert Panel) о целесообразности назначения статинов в первичной профилактике. Часть американских, канадских и английских лидеров активно «за» назначение статинов в первичной профилактике, начиная с 30-летнего возраста, специалисты других стран (Япония, Филиппины, Турция, Австралия и Китай) – за более активное внедрение немедикаментозных методов у молодых мужчин и женщин, относящихся к категории низкого сердечно-сосудистого риска. Эту позицию разделяет известный американский эксперт в области лечения атеросклероза профессор Scott Grundy.

Я уже упоминал радикальные канадские рекомендации 2013 г., согласно которым, условно говоря, 30-летнему канадскому лесорубу с минимальным набором факторов риска или 40-летней канадской домохозяйке с незначительным повышением липидов уже показаны статины.

Для пациентов всех категорий риска рекомендовано достижение целевого уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (или 50%-ное снижение уровня ХС-ЛПНП от исходных значений). Готовы ли мы лечить пациентов низкого риска статинами? Очень важно ориентироваться также и на финансовую сторону вопроса. В частности, подсчитано, что формально более 56% (87 млн. человек) американцев имеют низкий десятилетний, но высокий пожизненный риск – больше 39%, что уже требует назначения статинов. И если всем этим относительно здоровым людям назначить статины, то к 2030 г.

на лечение статинами в США ежегодно будет расходоваться 1 трлн. долл.

[?] – *Что можно сказать об эффективности тех или иных статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза с точки зрения доказательной базы?*

– На мой взгляд, и по данным многочисленных международных обзоров и метаанализов, самую убедительную доказательную базу имеет препарат Липримар (оригинальный аторвастатин), который активно используется 2 десятилетия во всем мире как основа первичной и вторичной профилактики.

Должен сказать, что для Липримара есть классические исследования первичной профилактики, такие как ASCOT-LLA, CARDS и др.

В исследование ASCOT-LLA было включено 10 305 пациентов (81% мужчин, 19% женщин) 40–79 лет (средний возраст 63 года), с умеренной артериальной гипертензией, отсутствием ИБС в анамнезе, но как минимум с 3 факторами риска ее развития, помимо артериальной гипертензии, при умеренной гиперлипидемии. Пациенты из исследования ASCOT-LLA распределялись на 2 группы и, кроме антигипертензивной терапии, принимали соответственно аторвастатин в дозе 10 мг/сут (n = 5 168) или плацебо (n = 5 131). Исследование ASCOT-LLA было прекращено досрочно – через 3,5 года (из 5 запланированных лет) в связи с достоверным положительным эффектом от лечения аторвастатином. У пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией в группе аторвастатина отмечено значимое достоверное снижение риска нефатального инфаркта и смерти от ИБС на 36% (p = 0,0005), суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений и потребности в реваскуляризации на 21%, риск коронарных осложнений на 29%, инсультов на 27% и возникновения стабильной ИБС на 41%. В то же время аторвастатин не изменил такие показатели, как общая и сердечно-сосудистая смертность, риск

возникновения сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, бессимптомного инфаркта миокарда, симптомов периферического атеросклероза, сахарного диабета и хронической почечной недостаточности.

Следующий проект, который очень часто цитируется и по-прежнему актуален, это исследование CARDS у больных с СД 2-го типа.

Эффективность и безопасность лечения аторвастатином в профилактике атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа проводилась в исследовании CARDS. У включавшихся в CARDS больных не было заболеваний коронарных, мозговых или периферических сосудов, но присутствовал по крайней мере один из следующих признаков высокого риска: гипертония, ретинопатия, микро – или макроальбуминурия, курение.

Первичная конечная точка CARDS была составной и включала наступление одного из следующих событий: острой смерти от КБС, нефатального инфаркта миокарда, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, оживления после остановки сердца, коронарной реваскуляризации или инсульта. Вторичные конечные точки CARDS – смерть от любой причины, любая сердечно-сосудистая конечная точка, уровни липидов и липопротеинов. Всего в это исследование было включено 2838 человек (1428 в группу аторвастатина, 1410 – в группу плацебо). У 30% больных в каждой группе отмечались признаки ретинопатии, у 15% микроальбуминурии, у 84–83,5% – артериальная гипертония. Средний уровень HbA_{1c} 7,8 и 7,9% соответственно в группах плацебо и аторвастатина. Гипогликемические препараты для приема внутрь принимали примерно по 65%, использовали инсулин – по 14,7% больных в каждой группе. Комбинировали пероральные препараты и инсулин 4,2 и 5,0%, только диету использовали 16,2 и 15,0% больных соответственно в группах плацебо и аторвастатина. Исходный уровень ХС-ЛПНП (медианы) – 3,05 ммоль/л в группе аторвастатина и 3,07 ммоль/л в группе плацебо. Испытание было прекращено за 2 года до намеченного срока

из-за ставших очевидными преимуществ аторвастатина перед плацебо: относительное уменьшение риска смерти от всех причин составило 27%, а риска возникновения любого из заданных сердечно-сосудистых событий (нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, инсульт) – 32%. Длительность наблюдения каждой группы составила примерно 4 года. Лечение аторвастатином 10 мг/сут сопровождалось высокодостоверным уменьшением (относительно группы плацебо) частоты возникновения первичной конечной точки на 37%.

Единственная ремарка: доза аторвастатина 10 мг в сутки, которая использовалась в этих «классических» работах, уже недостаточна с точки зрения современных международных тенденций снижения целевых уровней липидов у здоровых людей (ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль/л).

Ранние клинические эффекты Липримара у больных острыми коронарными событиями связаны с его плейотропными эффектами, проявляющимися в дозе 80 мг/сут (MIRACLE, PROVE-IT, ARMYDA-ACS). Эти эффекты позволяют затормозить процессы воспаления в атеросклеротической бляшке (выраженное снижение уровня СРБ).

JUPITER, современное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике с использованием оригинального розувастатина (Крестор) было закончено досрочно в 2008 г. ввиду явного преимущества в группе активной терапии. Пациенты низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ в рандомизированном исследовании принимали розувастатин (Крестор) 20 мг/сут или плацебо. Это исследование фундаментальное, знаковое, однако не все международные эксперты воспринимают его как ориентир для первичной профилактики. Вероятно, данные исследования JUPITER не могут быть экстраполированы на американских, европейских и российских пациентов. Формально, по критериям включения, среднестатистический пациент, включенный в исследование JUPITER, имеет 10-летний риск фатальных осложнений SCORE 4%, что не пред-

ЛИПРИМАР®. МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ.

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований



Только ЛИПРИМАР® предлагает пациентам
три преимущества, важные у статинов

СИЛА

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ
ХС ЛНП > 50%¹

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ УЛУЧШЕНИЕ
ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ
У ШИРОКОГО СПЕКТРА ПАЦИЕНТОВ^{2,3,4}

УВЕРЕННОСТЬ

ПРОВЕРЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ,
КОТОРОМУ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ⁵

1. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
2. Sever PS et al. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
3. Shepherd J et al. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-1226.
4. Colhoun HM et al. *Lancet*. 2004;364:635-636.
5. Newman CB, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92:670-676

полагает назначение статинов. Впрочем, для лиц с повышенным уровнем СРБ правомерно использовать другую систему стратификации – Reynolds Risk Score. Основное методическое ограничение этого исследования, лимитирующее его использование в повседневной клинической практике, заключается в следующем: в него включались те пациенты, которым изначально статины не были показаны. В процессе подготовки международных рекомендаций IAS Position Paper многие эксперты пришли к выводу, что результаты исследования JUPITER не могут быть экстраполированы на большинство мировых популяций в первичной профилактике. Согласно результатам исследования JUPITER, в нем было получено раннее достоверное ($p < 0,00001$) снижение комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация) на 44%.

Многочисленные метаанализы исследований со статинами, проведенные за последние 5–7 лет, продемонстрировали целесообразность назначения ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы у больных высокого или даже низкого СС риска, пока не имеющих клинические проявления атеросклероза. В частности, третий цикл СТГ показал, что при терапии статинами у лиц низкого риска возможно достоверное снижение большого СС события на 24%, любого инсульта – на 15%, необходимость в операции реваскуляризации – на 24% и количества больших СС событий – на 31% (для всех конечных точек – $p < 0,0001$) [5].

В одном из последних (2013) метаанализов Cochrane по первичной профилактике (19 групп исследований, количество пациентов 56934) лечение статинами сопровождалось 14%-ным снижением общей смертности (RR 0,86, 95% ДИ 0,79–0,94), фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на 27% (ОШ = 0,73, ДИ 0,70–0,81) и фатальных и нефатальных инсультов на 22% (ОШ = 0,78, ДИ 0,68–0,89). С учетом неоднозначных мнений о целесообразности назначения статинов в первичной профилактике отдельный интерес представляют результаты

недавнего метаанализа Tonelli et al. [6]. В этом метаанализе при лечении статинами пациентов низкого сердечно-сосудистого риска отмечено достоверное снижение смерти от всех причин на 10%, причем на 15% – при лечении высокими дозами статинов (например, Липримар 80 мг/сут). Абсолютное снижение риска смерти превышает 50%. Риск инсульта независимо от этиологии снижается на 17%, причем при лечении высокими дозами статинов можно рассчитывать на 30%-ное снижение относительного риска и 66%-ное снижение абсолютного риска инсульта. Снижение риска фатального риска (смерти от инсульта) также более значительно при назначении высоких доз статинов (-50%), чем при лечении низкими дозами (-5%). Риск новых случаев сахарного диабета 2-го типа при этом небольшой и составляет в целом 5%.

Таким образом, в первичной профилактике в большинстве международных рекомендаций (EAS 2011; IAS 2013; ESC Task Force IV, 2012) сделан акцент на активное использование немедикаментозных методов (диета, снижение массы тела, отказ от курения, повышение физической активности). И лишь затем, если это не позволяет добиться желаемого результата, пациентам с АГ, СД и повышенным высокочувствительным СРБ назначают препараты с доказанной эффективностью, к которым относят Липримар.

Литература

1. Folsom AR. *Arch. Intern. Medicine*, 2008;168:1333–9.
2. www.diabetes.fi/egl
3. <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/circ.0000437738.63853.7a/>
4. Lloyd-Jones DM. *Curr Opin Lipidology*, 2006;17:619–625.
5. СТГ Collaborators. *Lancet*, 2012; 380 (9841):581–590.
6. Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011. OI:10:1503/cmaj.101280

СТЕНТЫ, ВЫДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА: ДОЛГИЙ ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧКВ

И.В. Першуков, FACC, FSCAI

ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ, Москва

БУЗ ВО ВОКБ №1, Воронеж

БУЗ ВО ВГКБСМП №1, Воронеж



Выполнение реваскуляризации миокарда – один из основных методов лечения пациентов с ИБС. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) появились более 30 лет назад, и к настоящему времени в этой области достигнуты значительные технологические успехи. Однако все еще остается ряд вопросов, нуждающихся в обсуждении и решении. Об особенностях применения стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ИБС и ОКС мы беседуем с сопредседателем секции интервенционной кардиологии РКО (ВНОК), профессором кафедры кардиологии ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, членом Американской коллегии кардиологов и Американского общества ангиографии сердца и интервенций, д. м. н. Игорем Викторовичем Першуковым.

[?] – *Игорь Викторович, когда впервые был установлен коронарный стент и в чем его основные преимущества по сравнению с баллонной ангиопластикой?*

– Чрескожные коронарные вмешательства начали проводить с 1977 г., когда швейцарский кардиолог Andreas Gruentzig провел первую чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику. До 1986 г. был поиск альтернатив баллонной ангиопластике: выполнялись атерэктомии, другие процедуры. В 1986 г. Ulrich Sigwart в Лозанне и Jacques Puel в Тулузе первыми установили стент в коронарную артерию. Дан-

ный тип стента, а он был саморасправляющимся из металла, имеющего память, как показала практика, оказался неоптимальным, и сегодня такие стенты не используют для лечения поражений в коронарных артериях. В 1993–1994 гг. стало ясно, что стенты выигрывают у баллонной ангиопластики. Это показали завершившиеся исследования со стентом Palmaz-Schatz, которые проводились в Европе и США. Такие расширяемые баллоном стенты не только уменьшают количество острых осложнений, в первую очередь – частоту внезапного закрытия сосуда от выраженной диссекции, уменьшают риск развития тромбоза. Они еще и позволяют снизить частоту рестеноза. Ведь механизм баллонной ангиопластики – это нанесение управляемой травмы: растрескивание, расплющивание, раздавливание бляшки, и именно растягивание этого сегмента сосуда – необходимое условие для эффективности процедуры. Если этого не сделано или сделано в недостаточной степени – то баллонная ангиопластика, со стентом или без, не будет эффективна. Обеспечить нормальный просвет сосуда – необходимое условие для оптимального непосредственного и отдаленного исхода вмешательства.

[?] – *Когда появились первые стенты, пригодные для использования в клинической практике?*

– Стенты оказались эффективны впервые в 1993–1994 гг. Так, в 1990-х гг. в Европе и США

был разрешен стент Palmaz-Schatz. Именно с такими стентами удавалось получать наилучшие результаты. К концу 1990-х стало понятно, что основная проблема вмешательств – рестеноз. В 2001 г. каждый четвертый пациент из примерно 1 250 000 больных, перенесших ЧКВ в США, попал на вмешательство из-за рестеноза в уже имеющемся сосуде со стентом. 20–25% рестенозов – это та плата за удобство вмешательств, при которых не требовалось проведения общей анестезии, разреза грудной клетки, и больные соглашались и будут впредь стремиться на эту процедуру.

[?] – *Что было сделано для снижения частоты рестенозов?*

– Был долгий поиск решения этой проблемы. Нельзя сказать, что он начался только в конце 1990-х, но все решения и покрытия, которые были испробованы (гепарины и т. д.), не превосходили в этом плане обычный металлический стент (bare metal stent), или, как его еще называют, стандартный металлический стент. Первым эффективным средством снижения частоты рестеноза оказался сиролимус (рапамидин). Очень слабый по своим данным иммуносупрессор, который не нашел своего применения ни в трансплантологии, ни где-то еще, кроме как в интервенционных вмешательствах. Он оказался удобен и в плане нанесения его на стент. Но просто напылить вещество на стент оказалось неприемлемым: при напылении не удавалось достичь равномерности выделения лекарственного вещества. Именно поэтому от термина «стент с лекарственным покрытием» зарубежные специалисты давно отказались, как только стало понятно, что покрытие ничего не обеспечивает. То есть coated stents – это неправильное название того, что мы понимаем под стентами, выделяющими/элюирующими антипролиферативное лекарство (drug eluting stents). Имеет значение именно элюция – замедленное выделение лекарственного вещества. Так удастся обеспечить

в месте дилатации, в месте растресканной, раздувленной атеросклеротической бляшки блокирование цикла клеточного деления. Но мы не можем избирательно действовать только на гладкомышечные клетки, это подавление деления клеток охватывает все клетки, в т. ч. – и эндотелиоциты. И поэтому стент, образно говоря, остается голым, причем на очень долгий срок.

[?] – *Какой срок выделения лекарства оказался наиболее приемлемым?*

– Первоначально испытывались сроки выделения 14–28 дней. Оказалось, что срок выделения около месяца – оптимален для тех препаратов, которые были на тот момент, например, сиролимус (его называли рапамидин из-за того, что первоначально его добыли на острое Папа-Нуи). За ним последовали другие «лимусы» и цитостатик, который используется также в онкологии, – паклитаксел. Стент, выделяющий сиролимус, – это Cypher, а эффективный стент, выделяющий паклитаксел, – Taxus. Но с 2012 г. стент Cypher снят с промоции во всем мире именно потому, что новые стенты с другими «лимусами» в первую очередь обошли его в своих результатах.

[?] – *Позволило ли использование таких стентов полностью решить проблему рестеноза?*

– Частота рестенозов драматически уменьшилась. Сначала у исследователей было впечатление, что рестеноз исчез совсем, но потом оказалось, что рестеноз все-таки есть, но его частота была уже не 20–25%, а 7–9% у самых сложных больных с сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями. К тому же рестеноз сегодня оценивают не до полугода, как ранее для обычных металлических стентов, а до 9–12 мес. В настоящее время правильно говорить о рестенозе в течение года после вмешательства, в первую очередь оценивая

его при имплантации стентов, выделяющих лекарства. Для обычных стентов первоначально срок рестеноза ограничивали полугодом. Соответственно, стенты, выделяющие антипролиферативные лекарства, остаются долго неэндотелизированными, голыми. И как только прекращается двойная антитромботическая терапия или хотя бы убирается один из ее компонентов, будь то ацетилсалициловая кислота, или клопидогрел, или тикагрелор, то в течение срока до 1 года после вмешательства это зачастую приводит к тромбозу стента с развитием инфаркта миокарда, вплоть до летального исхода. Двойная антитромботическая терапия в данном случае – стандартная. И все рекомендации последнего десятилетия говорят о том, что оптимальная терапия должна продолжаться год. Независимо от того, какой имплантирован стент – стандартный или выделяющий лекарство, двойная антитромботическая терапия проводится в любой ситуации, равно как и в ситуации обострения ИБС, т.е. после любого ОКС (инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии) – в течение года.

[?] – Каким был следующий шаг в развитии интервенционных вмешательств?

– Появились новые препараты, новые генерации лимусов: эверолимус, такролимус, зотаролимус. Несколько компаний сегодня выпускают такие стенты. В чем преимущество стентов с такими веществами? Они уменьшают частоту тромбоза стента и также уменьшают количество рестенозов.

Например, стенты второго поколения семейства Promus состоят из платино-хромовой платформы, биосовместимого полимерного покрытия и лекарственного вещества эверолимус. При разработке этих стентов использовались технологии, призванные снизить риск развития ранних (тромбоз) и поздних (рестеноз) осложнений. Они позволяют сохранить просвет сосуда свободным, уменьшая частоту развития рестеноза и последующих реваскуля-

ризацій (Beijk M. A. et al., 2007; Biondi-Zoccai G. et al., 2008; Raber L. et al., 2011). То есть у них и безопасность, и эффективность выше. Что показали исследования последних лет: что, в частности, стенты с эверолимусом (семейства Promus, Xience) позволили достигать сходных частот осложнений при 3-месячной двойной антитромботической терапии по сравнению с терапией в течение 12 мес. Это не единственное исследование, подобные исследования проводились и ранее, и они продолжаются в настоящее время. В частности, исследование DAPT, результатов которого мы ожидаем в 2014 г. Но мое мнение, как и мнение других кардиологов в России и в мире, что в данной ситуации следует проявлять известную осторожность. Мы очень долго подходили к выработке положений по вопросу длительности проведения антитромботической терапии. Даже несмотря на новые эффекты, новые горизонты, которые открывают эти новые стенты второго поколения, а они действительно хороши и перспективны. Их следует использовать сегодня в первую очередь. Но сокращать ли при этом срок антитромботической терапии – это вопрос дискуссии, наверное, даже не одного месяца, а еще многих лет. Потому что нельзя сказать, как поведут себя стенты в реальной клинической практике. Есть рандомизированные исследования, куда строго отбираются больные по каким-то определенным признакам. Они, как правило, составляют только отдельную (меньшую) часть из всей популяции пациентов, нуждающихся во вмешательствах. И регистр, который так и назывался – STENT, показал, что до 60% больных не подпадают под критерии, которые вырабатываются исследованиями, первоначально оценивающими стенты. Следовательно, только каждому 3-му больному можно говорить о сокращенном курсе антитромботической терапии, а больше половины больных не попадает в эти строгие рамки, и для них риск будет выше. И никто не знает на самом деле, когда наступает эндотелизация этих современных стентов. Даже проводимые по-

вторные внутрисосудистые ультразвуковые исследования не могут дать 100%-ного прогноза эндотелизации стента для конкретного пациента. То есть нам требуются еще годы наблюдений после того, как эти стенты вошли в практику, для того чтобы с уверенностью сказать, что 3-месячный курс или 6-месячный курс будет так же эффективен, как годичный. Это – та разумная сдержанность (не хочу говорить – пессимизм), которая обусловлена горьким опытом предыдущих лет.

Взять к примеру тот же стент Cypher. Он вышел на европейский рынок в 2001 г. и на американский рынок в 2003-м, после завершения исследования SIRIUS. И только в 2006 г. швейцарские ученые представили первые данные об их безопасности. До этого времени компании-производителю удавалось замалчивать о проблемах, которые реально отмечались у сотен пациентов, с отдаленными осложнениями. Все это выглядело как отдельные всплески, отдельные случаи, которые не укладывались в систему.

Следующий, 2007 г., был для стентов с лекарствами тоже драматичен, потому что Philippe Gabriel Steg сказал, что в регистре GRACE стенты, выделяющие лекарства, установленные у пациентов с ОКС, небезопасны, они вызывают больше осложнений, также в отдаленном периоде, по сравнению с обычными стентами. И это также потребовало пересмотра подходов к лечению больных. Метаанализ на тот момент опубликованных 8 исследований показал, что такого избыточного риска нет, но понадобились последующие исследования, которые показали, что сделанные выводы из регистра GRACE прямо не опровергнуты, но ничем дальше не подтверждены.

Именно поэтому следует проявлять осторожность. Эти стенты могут рассматриваться как наилучшая стратегия при ОКС, и сегодня они предпочтительны, но необходимо строго оговориться, что курс антитромботической терапии должен продолжаться не менее 1 года. Поэтому если мы говорим о стентах с эве-

ролимусом (PROMUS Element), то при любой имплантации у пациента с ОКС мы говорим о двойной антитромботической терапии на 1 год. Если это стабильный больной, мы можем дискутировать, но и здесь важно понимать, насколько высок риск осложнений или потребности в каких-то внесердечных вмешательствах, когда нам эта терапия может повредить. То есть несердечные хирургические вмешательства, когда нужно убирать клопидогрел, или еще какие-то ситуации (онкологические заболевания, вызывающие кровотечения при распаде опухоли, о которых не было известно на момент стентирования). Обязательно нужно опрашивать больного, сможет ли он принимать эту терапию не менее 1 года. И если ожидаемая продолжительность жизни у больного по несердечным основаниям невелика, то нужно рассматривать более простую (не хочу говорить – дешевую) альтернативу самым лучшим стентам. Может быть, обычный стент или даже баллонная ангиопластика окажутся столь же эффективными в продлении жизни больного при ее сопоставимом качестве, чем стент, из-за которого будут сложности, если потребуются внезапно отменить антитромботические агенты из-за внезапного кровотечения, которое ожидаемо при определенных состояниях.

[?] – Каковы сегодня показания к ЧКВ и АКШ?

– Показания к вмешательствам и к ЧКВ, и к АКШ в мире формулируются с конца 1980-х гг. Тогда же появились и классификации типов стенозов и степени успеха вмешательства в них непосредственно, и потом прогнозов каких-то отдаленных событий. К настоящему времени есть рекомендации по реваскуляризации миокарда в Европе и в США и есть критерии реваскуляризации: когда следует выбирать шунтирование, когда следует предпочитать чрескожные вмешательства, как правило, со стентированием. Их можно найти на страницах

журналов и в интернете, к сожалению, не всегда в переводе достойного качества.

Например, если у пациента есть поражение в 3 коронарных артериях – мы говорим о передней нисходящей, огибающей и правой. Передняя и огибающая как две ветви левой являются условно так же значимыми, как и правая, хотя самая значимая из них – передняя нисходящая. И если стеноз развивается в проксимальном сегменте передней, то такого пациента при наличии других стенозов нужно рассматривать как кандидата на шунтирование. Это исторически сложившиеся тенденции, которые сегодня сложно оспаривать: они показывали, что операция шунтирования именно из-за стеноза проксимального сегмента передней нисходящей артерии давала выигрыш в выживаемости больных. И стентирование пока не превзошло шунтирование в отношении лечения таких пациентов. Важно понимать, что мы говорим о морфологическом подходе к болезни. Если поражены все три сосуда, то предпочтительно шунтирование. Исключение сегодня составляют больные, у которых развился острый коронарный синдром, даже если есть поражение, например основного ствола или всех 3 сосудов. Здесь морфология отходит на второй план, но нужно учитывать: если пациент не в шоке, то мы можем ограничиться стентированием симптом-связанного стеноза, т.е. инфаркт-связанной артерии, пусть даже – стеноза ствола. И такие работы в мире и в России сегодня есть, и это хороший, правильный тренд выполнения вмешательств. Но массово стентировать все стволы и трехсосудистые поражения у больных без клиники ОКС не стоит.

В отношении трехсосудистых (комплексных) пациентов сегодня используют шкалы поражений, в первую очередь – шкалу SYNTAX, которая позволяет ранжировать больных по низкому риску, это до 22 баллов по шкале SYNTAX, промежуточному и высокому. Все поражения, что выше 22 баллов – от 23 и более, должны рассматриваться как показания для

шунтирования. Такие пациенты должны идти на открытую операцию.

В отношении неморфологических показаний. Стентирование у больных с ОКС реально продлевает жизнь, такие вмешательства при инфаркте миокарда или нестабильной стенокардии спасают пациентов. Если мы говорим о вмешательствах при стабильных состояниях, то здесь два вопроса: улучшение качества жизни и изменение прогноза, который далеко не всегда мы можем гарантировать. Как правило, мы влияем только на качество жизни, т.е. пациент становится или бессимптомным, у него уходит стенокардия, или класс стенокардии значительно снижается.

[?] – Можно ли как-то влиять на прогноз и ожидаемую продолжительность жизни?

– Продолжительность жизни можно изменить (увеличить), если мы будем стентировать стволые поражения, исправлять то, что заведомо сократит жизнь больного. В отношении показаний к шунтированию и их объема на сегодняшний день, то в разных странах количество открытых операций сокращается по-разному: в Европе на 1 пациента с шунтированием в среднем приходится 4 пациента со стентированием, и это постоянно растущий тренд, начиная с 1994 г., когда количество операций стентирования и шунтирования в Европе сравнялось. В США это соотношение где-то 1:6, и такой выбор в пользу чрескожных вмешательств произошел годом раньше, в 1993 г. За тот год примерно 300 тыс. пациентов были шунтированы, и стольким же пациентам выполнили еще даже не стентирование, а только баллонную ангиопластику. В России в последние годы количество чрескожных вмешательств также стало больше количества операций коронарного шунтирования, хотя о таких соотношениях между этими вмешательствами, как в Европе и США, речи не идет.

[?] – *Если подвести некий итог, то какие аргументы в настоящее время можно привести в пользу стентирования?*

– В пользу стентирования сегодня – малая травматичность, отсутствие наркоза и удобство: возможность выполнения таких вмешательств повторно и многократно, даже в случае рестеноза. Минус в том, что некомплаентные пациенты дискредитируют и себя,

и метод, когда они прекращают прием необходимых препаратов. Далеко не все кардиологи помнят о том, что нужна двойная антитромботическая терапия, нужны статины, после любого ОКС нужны те классы препаратов, которые реально позволят удержать результаты вмешательства. Само по себе вмешательство окажется в итоге малоэффективным, если будет происходить постинфарктное ремоделирование миокарда в отсутствие необходимой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ВРОЖДЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Е. В. Гуськова, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко

НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Больной М., 41 лет, строитель, поступил в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова в марте 2013 г. с жалобами на одышку без четкой связи с физическими нагрузками, повышение АД максимально до 140/100 мм рт. ст.; диспепсические явления в виде постоянной тошноты, иногда рвоты после приема пищи. Из анамнеза известно, что в сентябре 2004 г., возрасте 32 лет, впервые в жизни появились клинические симптомы, не позволяющие исключить «острый живот». При диагностической лапароскопии были обнаружены микроабсцессы селезенки, локальный серозно-фибринозный перитонит и выполнена спленэктомия с резекцией хвоста поджелудочной железы. При гистологическом исследовании интраоперационных препаратов был выявлен тромбоз селезеночной вены. В последующем

отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение панкреатита с частыми периодами обострения до двух раз в год. По результатам МСКТ органов брюшной полости, выполненном в августе 2010 г., определялось образование в области хвоста поджелудочной железы размерами 44 x 55 мм, трактованное как киста. Данные МСКТ представлены на *рисунке 1*.

Через четыре года, в мае 2008 г., в возрасте 36 лет, без предшествующей клиники стенокардии перенес распространенный инфаркт миокарда передней и боковой локализации, осложнившийся развитием аневризмы левого желудочка с формированием пристеночного тромба. С этого времени принимал варфарин 5 мг/сут (без достижения целевых значений МНО) и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг/сут. В июне 2008 г. по данным ультразвукового исследования сердца: тромб в полости левого желудочка не визуализировался, тем не менее пациент продолжал неконтролируемый прием варфарина. В сентябре 2008 г. в областной больнице проведена коронароангиография, по данным которой гемодинамически значимых изменений в коронарных артериях не зарегистрировано. Начиная с февраля 2009 г. и последующие 5 лет у больного отмечались эпизоды немотивированной слабости, боли давящего характера за грудиной с иррадиацией к углу левой лопатки, сопровождающиеся снижением АД до 90/60 мм рт. ст. и чувством нехватки воздуха, которые служили причиной неоднократных госпитализаций и расценивались как повторные интрамуральные инфаркты ми-

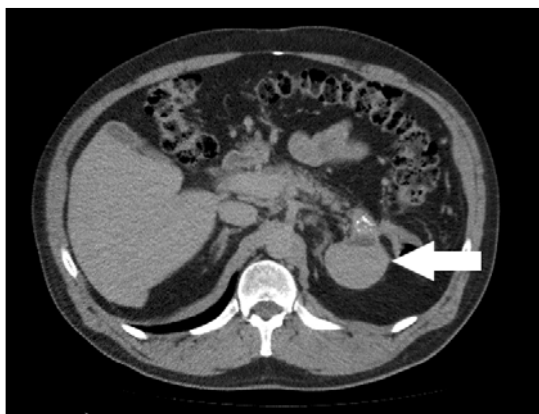


Рисунок 1. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии больного М. от 08.2010 (стрелкой указано образование в области хвоста поджелудочной железы)

окарда. В марте 2012 г. проводилась повторная коронароангиография, по результатам которой также не выявили атеросклеротического поражения коронарных артерий (рис. 2).

В марте 2013 г. пациент поступил в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова для уточнения природы перенесенных тромботических осложнений в артериальном и венозном бассейнах. Учитывая возникновение тромботических осложнений в молодом возрасте и отсутствие коронарного атеросклероза, был произведен поиск полиморфизмов генов, контролирующих белки системы гемостаза (табл. 1). У пациента были выявлены протромботические мутации: гомозиготное носительство полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа PAI-1 –645 4G/4G и полиморфизмы в генах, контролирующих обмен фолиевой кислоты: гетерозиготное носительство полиморфизмов генов метилен-тетрагидрофолат редуктазы MTHFR 677C/T, 1298A/C, метионин синтазы-редуктазы MTRR 66G/A.

В анализах крови общий холестерин составил 6,45 ммоль/л, отмечено повышение липопротеидов низкой плотности до 4,48 ммоль/л и значительно повышенный уровень липопротеида А до 92 мг/дл. Д-димер, отражающий активацию свертывающей системы крови и усиление процессов фибринообразования, был увеличен до 1,25 мкг/мл. Уровень гомоцистеина в пределах нормы.

Кроме того, на момент госпитализации, обращало на себя внимание пятикратное повышение активности АЛТ, АСТ и восьмикратное повышение активности ГГТП, что трактовалось врачами как следствие злоупотребления алкоголем накануне поступления в институт, тем более что уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ нормализовались в течение недели пребывания в стационаре (табл. 2).

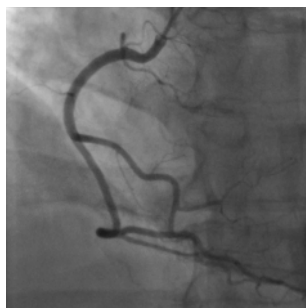
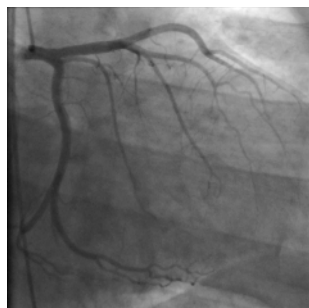
На ЭКГ при поступлении синусовый ритм, отмечались признаки очагово-рубцового поражения миокарда передней и боковой локализации (рис. 3).

По данным рентгенографии органов грудной клетки было обнаружено увеличение левых отделов сердца и правого предсердия, КТИ 54%; уплотнение аорты.

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование каротидного бассейна обнаружило лишь утолщение комплекса интима-медиа, атеросклеротических бляшек выявлено не было.

По данным эхокардиографии, тромб в полости левого желудочка не определялся, корень аорты – 3,3 см, объем левого предсердия 84 мл; фракция выброса левого желудочка 45–48% (по Симпсону), конечно-диастолический объем левого желудочка 220 мл, конечно-диастолический размер левого желудочка 6,6 см, конечно-систолический размер левого желудочка 4,7 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см, толщина задней стенки левого желудочка 0,9–1,0 см; снижение локальной сократительной способности миокарда левого желудочка по передней и передне-перегородочной стенкам с переходом на верхушечные сегменты нижней и боковой стенок с формированием аневризмы верхушки; признаков повышения систолического давления в легочной артерии нет.

Семейный анамнез указывал, что мать умерла в возрасте 61 года от инфаркта миокарда,



Левая коронарная артерия

Правая коронарная артерия

Рисунок 2. Результаты коронароангиографии больного М. от 16.03.2012

Таблица 1.

Результаты молекулярно-генетического исследования больного М.

Полиморфизм	Генотип
F V: (фактор свертывания крови V, лейденовская мутация) G1691A	G/G
F II: (фактор свертывания крови II, протромбин) G20210A	G/G
PAI-1: (ингибитор активатора плазминогена 1 типа) 5G (-675)4G	4G/4G
MTHFR: (5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза) C677T	C/T
MTHFR: (5,10-метилентетрагидрофолат редуктаза) A1298C	A/C
MTRR: (метионин-синтетаза-редуктаза) A66G	A/G
MTR: (метионин синтетаза) A2756G	A/A

Таблица 2.

Результаты клинического анализа крови больного М. от 05.03.2013 и 12.03.2013

Показатель	Содержание	Норма
Д-димер	1,25 мкг/мл	0–0,5 мкг/мл
Гомоцистеин	13,03	0–30 мг/дл
Общий холестерин	6,45 ммоль/л	3,5–5,2 ммоль/л
ЛПНП-холестерин	4,48 ммоль/л	0,08–4,00 ммоль/л
ЛПВП-холестерин	1,19 ммоль/л	0,09–1,89 ммоль/л
Липопротеид А	92 мг/дл	0–30 мг/мл
АЛТ	204 Ед/л через неделю 38,0 Ед/л	3,0–40,0 Ед/л
АСТ	148 Ед/л через неделю 19,0 Ед/л	3,0–34,0 Ед/л
ГГТ	451 Ед/л через неделю 143,0 Ед/л	10,0–64,0 Ед/л
ЛДГ	311 Ед/л через неделю 240,0 Ед/л	218,0–435,0 Ед/л

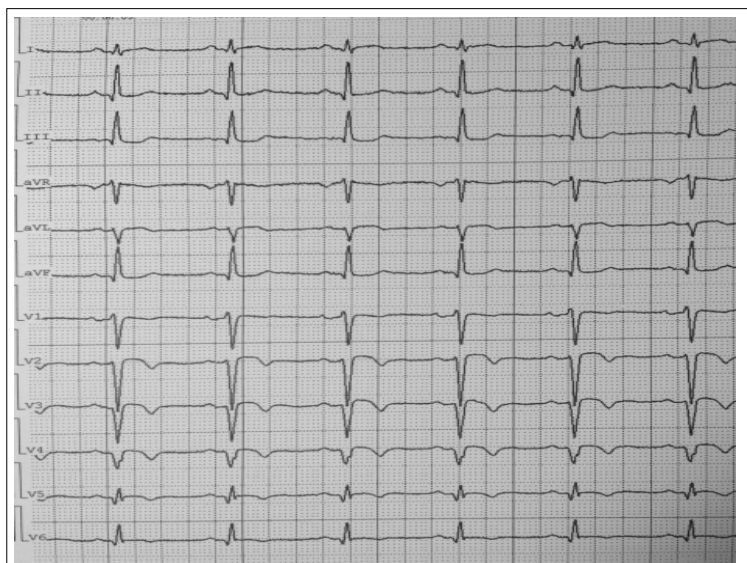


Рисунок 3. Электрокардиограмма больного М. от 04.03.2013

с молодости отмечалось непрерывно рецидивирующее течение хронического панкреатита с частыми обострениями; об отце сведения отсутствуют.

Что же могло послужить основной причиной столь ранней манифестации артериального и венозного тромбоза? С развитием методов визуализации коронарных артерий стали выявляться случаи возникновения инфаркта миокарда при отсутствии стенозирующего атеросклероза в коронарном бассейне. Так,

по данным польского регистра, у 2,9% больных из 972 пациентов, госпитализированных за период с 2003 по 2008 г. с острым инфарктом миокарда, по коронарографии отсутствовали гемодинамически значимые поражения коронарных артерий [1]. При этом логичной выглядит гипотеза о том, что в случаях отсутствия коронарного атеросклероза процессы тромбообразования играют немаловажную роль в патогенезе развития инфаркта миокарда. Среди возможных причин развития тромбозов у нашего пациента можно рассматривать роль врожденной тромбофилии и другие факторы риска, такие как нарушение обмена гомоцистеина и гиперлипотеидемия А.

PAI-1 и гомоцистеин

Правомочно предположение, что носительство полиморфизмов в генах контролирующих синтез белков системы гемостаза и обмен фолиевой кислоты может сказаться на частоте тромботических осложнений. Роль гипергомоцистеинемии как одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний продолжает обсуждаться. Так, в метаанализе Humphrey L. L. и соавт., проведенном с 1966 по 2006 г. было показано, что увеличение содержания гомоцистеина в плазме крови на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца на 20%, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [2].

По данным многочисленных исследований и метаанализов, хорошо изучено влияние различных аллельных вариантов генов фолатного обмена, а именно метилентетрагидрофолат редуктазы MTHFR C677T, A1298C, метионин синтазы-редуктазы MTRR A66G на метаболизм гомоцистеина и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее в различных работах было продемонстрировано, что носительство аллельного варианта MTHFR C677T ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина плазмы крови и увели-

чивает риск развития ишемической болезни сердца, однако влияние генотипа MTHFR 677 TT на концентрацию гомоцистеина обычно проявляется в условиях сниженного уровня фолиевой кислоты плазмы крови [4, 5].

В исследовании Шахматовой О. О. и соавт., проведенном в 2010 г. на 506 больных со стабильной ИБС, впервые показано, что носительство генотипа метионинсинтазы-редуктазы MTRR AA является наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на концентрацию гомоцистеина [4]. Сходные результаты были получены Gu ant-Rodriguez R. и соавт. в исследовании, выполненном на французской популяции: носительство аллеля А полиморфизма MTRR A66G ассоциируется с гипергомоцистеинемией и является единственным независимым предиктором развития ишемической болезни сердца, в то время как носительство полиморфизма MTHFR A1298C, напротив, играет протективную роль [3]. В той же работе было показано, что концентрация гомоцистеина более 15,2 мкмоль/л достоверно ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, подвергнутых плановому ЧКВ. Восполнение суточной потребности в фолиевой кислоте, витаминах группы В уменьшает как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и потребность в реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС [4, 6].

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) представляет собой ингибитор сериновых протеиназ, и его повышение в плазме крови может быть причиной снижения фибринолитической активности и усиления процессов тромбообразования [7]. Повышение активности PAI-1 часто встречается у пациентов с ИБС и, по данным проспективных исследований, ассоциируется с риском развития ИМ [8–10]. Носительство аллеля 4G гена PAI-1 ассоциируется с высокой активностью PAI-1 в плазме крови. Имеются данные о том, что распространенность аллеля 4G значительно выше у пациентов с риском ИМ в возрасте до 45 лет, чем у людей такого же возраста из общей популяции.

В нашем клиническом примере пациент М. является гетерозиготным носителем полиморфизмов метилен-тетрагидрофолат редуктазы MTHFR 677C/T, 1298A/C и метионин синтазы-редуктазы MTRR 66G/A, однако уровень гомоцистеина в пределах нормальных значений. Кроме того, гомозиготное носительство полиморфизма PAI-1 -6454G/4G также могло способствовать развитию тромботических осложнений.

Липопротеид а

В настоящее время липопротеид а (ЛП (а)) рассматривается как один из маркеров сердечно-сосудистого риска [11]. Согласно данным метаанализа Danesh J. и соавт. повышение содержания ЛП (а) более 25–30 мг/дл вне зависимости от других факторов увеличивает риск ИБС в 1,7 раза [12].

Установлено, что повышенное содержание ЛП (а) коррелирует с риском развития инфаркта миокарда у пациентов без гемодинамически значимых изменений коронарного бассейна и риском развития повторных ИМ. Возможно, это связано со структурной гомологией апобелка апо (а), присутствующего в частице ЛП (а), и плазминогена. В экспериментах *in vitro* показано, что Апобелок апо (а) способен подавлять фибринолиз, повышая синтез ингибитора активатора плазминогена 1-го типа эндотелием [7].

Таким образом, у нашего пациента М. был обнаружен гомозиготный полиморфизм 4G/4G гена PAI-1, повышенное содержание ЛП (а) и носительство полиморфизмов генов, контролирующих фолатный цикл, что может быть причиной имевших место тромботических осложнений.

Наличие тромба в полости левого желудочка является показанием для терапии антагонистами витамина К с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в течение как минимум 3 мес. [15, 16]. У больных с тромбозом левого желудочка, перенесшим ИМ, терапию АВК следует сочетать с двойной антитромбоцитар-

ной терапией [17]. Недавние исследования показали, что частота развития тромбоза в полости левого желудочка составляет около 15% у пациентов с передним инфарктом миокарда [28, 29] и увеличивается до 27% при снижении фракции выброса левого желудочка менее 40% [30].

Эффективность антикоагулянтной терапии была подтверждена Vaitkus P.T. и соавт. в метаанализе 11 исследований, объединившем 856 пациентов с трансмуральным ИМ [30]. Назначение антагонистов витамина К совместно с АСК уменьшало относительный риск формирования тромба в полости левого желудочка (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,20–0,52) и риск системных эмболий (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,04–0,52). Стоит отметить, что частота системных эмболий регистрировалась достоверно больше в группе пациентов с тромбозом полости левого желудочка, чем в группе пациентов без тромбоза (ОШ 5,45; 95% ДИ 3,02–9,83).

В нашем случае, с учетом наличия у больного значимой систолической дисфункции миокарда левого желудочка, обширной рубцовой зоны по передней поверхности сердца, аневризмы левого желудочка с тромбозом в течение 1 мес. после ИМ, носительства протромботических полиморфизмов, а также относительно низком риске кровотечений, возможно продолжение терапии антагонистами витамина К на неопределенно долгое время [15]. В качестве АВК был выбран варфарин.

Лечение варфарином

Подбор оптимальной дозы варфарина остается непростой задачей для практикующего врача. В качестве стартовой дозы варфарина целесообразно использовать 5–7,5 мг в течение первых двух суток с дальнейшим титрованием дозы для достижения целевого уровня МНО. Во время подбора дозы контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. После получения двух последовательных взятых результатов МНО, близких к целевому диапазону, доза варфарина считается подобранной, и в дальней-

шем контроль МНО может осуществляться 1 раз в месяц. Перед назначением варфарина необходимо оценить наличие противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тыс.). Все остальные состояния являются относительными противопоказаниями и выбор осуществляется на основании индивидуального соотношения пользы и риска кровотечений. Перед назначением варфарина необходимо уточнить наличие геморрагических осложнений в анамнезе и провести обследование, направленное на поиск потенциальных источников кровотечения [18].

Варфарин является лекарством, для которого характерны межиндивидуальные различия в антикоагуляционном ответе, обусловленные рядом факторов: диета, лекарственное взаимодействие, соматическое состояние пациента, возраст, а также генетические особенности, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику препарата [19].

Известны алгоритмы расчета дозы варфарина, основанные на результатах генотипирования и других факторах, влияющих на подбор дозы варфарина. Варфарин метаболизируется преимущественно изоформой CYP2C9 системы цитохрома P450. Носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 ассоциируется со снижением метаболической активности цитохрома CYP2C9, увеличивая концентрацию варфарина, тем самым повышая риск геморрагических осложнений [20, 21]. Вторым по значимости полиморфизмом является локус, кодирующий первую субъединицу белкового комплекса – витамин К-эпоксид редуктазы (VKORC1). Варфарин подавляет регенерацию восстановленной формы витамина К, ингибируя витамин К-эпоксид редуктазу. Носителям мутантных аллелей требуется меньшая поддерживающая доза варфарина, при этом частота кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции у них выше.

Результаты отечественного исследования ВАРФАГЕН показали, что частота полиморфизмов генов, определяющих повышенную чувствительность к варфарину (AA VKORC1, CYP2C9 *2/*2, CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*3), составляет 18,9% в российской популяции. Носительство вышеперечисленных полиморфизмов увеличивает риск развития кровотечений. Подбор дозы варфарина на основании генотипирования, по сравнению со стандартным алгоритмом, способствует уменьшению количества дней, требующихся для подбора индивидуальной дозы варфарина, и уменьшению частоты кровотечений, но не является рутинным в повседневной практике.

Нельзя не оставить без внимания результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием ривароксабана ATLAS ACS 2-TIMI [13] 51 у пациентов, недавно перенесших ОКС. Добавление ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии АСК или АСК + тиенопиридин существенно снижает как показатель кардиоваскулярной смерти, так и частоту смерти от всех причин, однако увеличивает частоту встречаемости клинически значимых, но не фатальных кровотечений. При этом частота кровотечений была дозозависимой и повышалась пропорционально дозе препарата: относительный риск (ОР) кровотечений составил 2,21; 3,35; 3,60 и 5,06 для доз 5, 10, 15 и 20 мг/сут соответственно ($p < 0,0001$). В данном случае назначение ривароксабана является нецелесообразным в виду отсутствия исследований о назначении пероральных антикоагулянтов у пациентов с врожденными тромбофилиями и умеренной систолической дисфункцией миокарда левого желудочка.

К сожалению, очень сложно добиться значительного понижения уровня ЛП (а). Традиционные подходы, такие как физические нагрузки, уменьшение потребляемых калорий, применение статинов, направленное на снижение, в первую очередь, уровня ЛПНП-холестерина, но не на ЛП (а). Из известных

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc On-line
- Калькулятор HAS-BLED On-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина On-line
- Вопросы-ответы специалиста
- Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию
- Анонсы Антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов; профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговыми кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертироза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического протезина S или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: зоонофиллия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усаева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед; рег. ул. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: декабрь 2013.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

липотропных препаратов лишь высокие дозы никотиновой кислоты приводили к снижению ЛП (а) на 20–30%, при этом комбинация статинов с ниацином изучалась в небольшом количестве работ. Так, в работе Ежова М. С., в метаанализе из 11 рандомизированных исследований, включающем 2682 человека из активной группы и 3934 человека из группы контроля, показано, что назначение ниацина 1–3 г/сут уменьшает как содержание атерогенных фракций холестерина, так и риск больших коронарных событий на 25% (95% ДИ: 13–35%), инсульта на 26% (8–14%) и сердечно-сосудистых событий на 27% [23–25].

Положительные эффекты никотиновой кислоты отмечены в относительно небольших испытаниях с суррогатными конечными точками, не предназначенных для оценки действия на исходы заболевания. Так, исследование AIM-HIGH, проведенное с использованием никотиновой кислоты длительного высвобождения в высокой дозе как дополнения к терапии статинами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышенными триглицеридами и низким уровнем ХС-ЛПНП, было преждевременно остановлено за 18 мес. до запланированного срока, т.к. в этой популяции пациентов отмечено необъяснимое увеличение количества ишемических инсультов [26].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов назначение никотиновой кислоты показано при уровне ЛП (а) более 50 мг/дл с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений [23]. Тем не менее, учитывая анамнестические данные о наличии панкреатита у нашего пациента, возможно повреждение слизистой оболочки желудка и увеличение риска развития геморрагических осложнений, при сопутствующей терапии АСК и АВК. Поэтому от назначения никотиновой кислоты в нашем случае решено воздержаться. С целью нормализации уровня ЛП (а) возможно проведение экстракорпоральных методов лечения (ЛП (а)-аферез) при повышении ЛП (а) более 60 мг/дл) у больных с ИБС, особенно в со-

четании с рефрактерной к терапии гиперхолестеринемией (класс доказательности IIa C) [14]. Однако проведение ЛП (а)-афереза является дорогостоящим и используется в весьма ограниченном числе лечебных учреждений.

Таким образом, нашему пациенту необходимо продолжение терапии, направленной на устранение симптомов и замедление прогрессирования сердечной недостаточности. Рекомендован прием и-АПФ, бета-блокаторов, статинов. Также больному требуется строгий контроль уровня общего холестерина и ЛПНП с последующей коррекцией дозы статинов. При сохранении высокого уровня ЛП (а), развитии повторных ишемических эпизодов возможно рассмотреть вопрос о назначении никотиновой кислоты. Хотелось бы отметить, что патогенетическим лечением, направленным на профилактику повторных тромботических осложнений, является продолжение терапии АСК и варфарином под строгим контролем МНО.

Данный случай демонстрирует абсолютную необходимость назначения варфарина с целью профилактики тромботических осложнений у молодого пациента с врожденной тромбофилией.

Литература.

1. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiologia Polska*, 2010; 68 (11):1211–1217.
2. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, Public Health and Preventive Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR 97239–3098, USA. *Mayo Clin Proceedings*, 2008;83 (11):1203–12.
3. Guéant-Rodriguez RM, Juillié Y, Candito M, et al. Association of MTRRA66G polymorphism (but

not of MTHFR C677T and A1298C, MTRR2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. *Thromb Haemost*, 2005; 94 (3):510–515.

4. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Нарушение обмена гомоцистеина как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на прогноз и возможности медикаментозной коррекции. *Кардиология*, 2010;1:42–50.

5. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. and the MTHFR Studies Collaboration Group MTHFR 677C T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*, 2002;288 (16):2023–2031.

6. Joelyn M., Abraham, MD. The homocysteine hypothesis: Still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland clinic journal of medicine*, 2010;77 (12) (2011):911–918.

7. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999:312–326.

8. Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2006;2:56–65.

9. Krzysztof C., Tadeusz P., et al. 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with a risk of coronary artery disease, but only in younger people. *New Medicine*, 2003;3:65–68.

10. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2011), 32:1769–1818.

11. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012.

12. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*, 2000. 102:1082–1085.

13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al.//

Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. *N Engl J Med*, 2012, Jan 5. 366 (1):9–19.

14. Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009;8 (6). Приложение 6:163–188.

15. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012; 33: 2569–2619.

16. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141: e637S–e668S.

17. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 2012;33:1635–1701.

18. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: Мед. информ. агентство, 2007. С. 144.

19. Кропачева Е.С. Актуальные вопросы терапии Варфарином для практикующих врачей. *РМЖ*, 2012;20 (14):686–692.

20. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians. P. Borgiani, C. Ciccacci, V. Forte, et al. *Pharmacogenomics*, 2007;8 (11):1545–1550.

21. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. D. Herman, I. Locatelli, I. Grabnar, et al. *Pharmacogenomics J.*, 2005;5 (3):193–202.

22. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012;33:2569–2619.

23. Ежов М. В. Липопротеид (а) и его роль в развитии коронарных осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.06, 03.00.04. М., 2009.

24. Borge G, Nordestgaard, M, John Chapman et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*, 2010;31:2844–2853.

25. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2004;24 (12):2219–2226.

26. The AIM-HIGH Study: How it Impacted Our Understanding of HDL Cholesterol in Cardiovascular Health. *Dartmouth undergraduate Journal of Science*, Accessed 4 November 2011:28–30.

27. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al.//Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 1990;154:790–800.

28. OsheroV AB, Borovik-Raz M, Aronson D, et al.// Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J.*, 2009;1576:1074–1080.

29. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol.*, 2010;1069:1197–1200.

30. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.*, 1993;224:1004–1009.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ, СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

На клиническом примере

О.В. Аверков,

Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова и РУДН, Москва

Клинический пример

Больная 78 лет, педагог в прошлом, живет одна, навещаемая соцработником и внучатой племянницей

- Артериальная гипертензия с 1990 г.
- Узловой зоб (1997) → Струмэктомия (2001) → Гипотиреоз
- Страдает фибрилляцией предсердий с 2008 г.
(2 приступа устранены амиодароном в/в, на фоне его приема – увеличение ТПТ в 4 раза → отмена амиодарона → с августа 2008 г. постоянная форма фибрилляции предсердий)
- Январь 2010 г. – ишемический инсульт
(гемипарез с разрешением в течение недели), подтвержден МСКТ, при УЗДГ БЦА – двусторонний стеноз ВСА 50–60%
- Среди хронических жалоб – одышка при небольшой нагрузке (NYHA/EHRA – III), эпизоды сердцебиения, слабости, пастозности голеней
- В выписках из и/б креатинин от 132 до 160 мкмоль/л

- Уровень холестерина не знает, «говорили», что «нормальный»
- Регулярно получает
 - ▶ Тромбо АСС 100 мг/сут
 - ▶ варфарин с марта 2011 г., текущая доза 3,75 мг (1,5 таблетки), ближайшее МНО в середине ноября 2012–2,9, предыдущее – 2,72, доза не менялась с июля 2011 г., тогда на 2,5 мг – МНО – 1,45
 - ▶ бисопролол 5 мг 1 раз в день
 - ▶ периндоприл 8 мг 1 раз в день
 - ▶ L-тироксин 50 мг 1 раз в день
 - ▶ Триметазидин по 1 таблетке 2 раза в день
- Нерегулярно получает:
 - ▶ фуросемид 40 мг 1 раз в 2–3 недели (при стойкой пастозности стоп)
 - ▶ Каптоприл 12,5 мг под язык 1–2 раза в неделю при повышении АД (> 160 мм рт. ст. САД)
 - ▶ «Валокордин» – 30–40 кап. 3–5 раз в неделю (при появлении сердцебиения и/или «на ночь»)
- Около полугода родственники больной отмечают прогрессирующее снижение внимания и памяти, стала «забывать» принимать лекарства. Подозревают, что иногда, забыв, что уже принимала лекарства, принимает их повторно.

Повод для обращения:

- В течение недели до поступления – эпизоды слабости в левых руке и ноге длительностью от 3 до 30 минут, проходящие самостоятельно.
- В день обращения – фибрилляция предсердий, ЧСС = 84–92 в минуту, АД = 144/86 мм рт. ст., ЧДД = 20 в минуту, хрипов в легких нет, печень не увеличена, пастозность стоп
- МНО = 4,7
- В крови Hb = 112 г/л, тромбоциты – 152 тыс. в мкл, холестерин – 3,7 ммоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, креатинин – 157 мкмоль/л
- СКФ = 29 мл/мин/1,73 м²

ПЕРВЫЕ ВОПРОСЫ:

- ЧТО С «ГОЛОВОЙ»?
- КАК БЫТЬ С АНТИКОАГУЛЯНТОМ?

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

У больной, перенесшей инсульт:

- Серия транзиторных ишемических атак
- Явные когнитивные нарушения (начало деменции?)

ОСТАЕТСЯ ВОПРОС:

Как быть с антикоагулянтом:

- ▶ Продолжить варфарин, снизив дозу, и чаще контролировать МНО?
- ▶ Отменить варфарин и перейти на аспирин?
- ▶ Заменить варфарин на альтернативный антикоагулянт?

Чего мы добьемся в каждом из вариантов?

ЧЕГО МЫ ДОБЬЕМСЯ?

Как быть с антикоагулянтом:

- **Продолжить варфарин, снизив дозу, и чаще контролировать МНО?**

Мы не сможем контролировать регулярность и правильность приема препарата и останемся с угрозой кровотечения, возможно внутримозгового!

- **Отменить варфарин и перейти на аспирин?**

У больной с очень высоким риском эмболических событий, и прежде всего инсульта, мы в 2 раза увеличим риск этого инсульта!

- **Заменить варфарин на альтернативный антикоагулянт?**

Возможно снизим риск инсульта и не увеличим риск кровотечения?

Чем будет определяться выбор антикоагулянта???

ЧЕМ БУДЕТ ОПРЕДЕЛЯТЬСЯ ВЫБОР АЛЬТЕРНАТИВНОГО ВАРФАРИНУ АНТИКОАГУЛЯНТА???

- Доказательствами эффективности и безопасности, прежде всего у больных, перенесших инсульт
- Низкой комплаентностью больной
- Функцией почек

ROCKET AF

замысел исследования

- Факторы риска:
- ХСН
 - АГ
 - ≥ 75 лет
 - Диабет
- Не менее 2 или 3*
- ИЛИ
- Инсульт,
 - ТИА или
 - Системный эмболизм

Фибрилляция предсердий

Ривароксабан

Рандомизация
Двойное слепое
(n ~ 14000)

Варфарин

20 мг в день
15 мг при клиренсе Cr 30-49 мл/мин

МНО цель - 2.5
(включая 2.0-3.0)

Ежемесячный мониторинг
Приверженность рекомендациям

Главная конечная точка: инсульт или арт. эмболии вне ЦНС

* Больные без инсульта, ТИА, артериальных эмболий и только с 2 факторами составили 10%

Исследование ROCKET AF: демографические данные включенных пациентов в сравнении с другими исследованиями с контролем АВК

	ROCKET AF ¹	RE-LY ²	ACTIVE W ³	AMADEUS ⁴	SPORTIF V ⁵
Баллы CHADS₂ (%)					
0-1	<1	32	-	41	25
2	13	36	-	32	31
≥3	86	32	-	27	44
Медиана баллов шкалы CHADS ₂	≥3	2	2	2	2
Факторы риска (%)					
ХСН или ФИЛЖ ≤35%	63	32	30	23	39
Артериальная гипертензия	90	79	82	77	81
Возраст ≥75 лет	44			31	42
Сахарный диабет	40	23	21	10*	19#
Перенесенный инсульт, ТИА или системная эмболия вне ЦНС	55	20	15	24	18

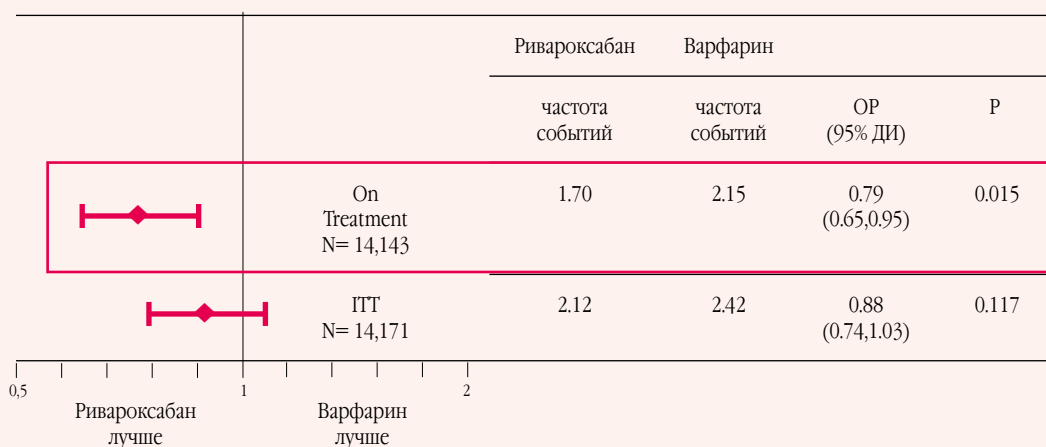
* Сахарный диабет и возраст 65-75 лет; # Сахарный диабет и возраст ≥ 65 лет

1. Hacke et al, 2010; 2. Connolly et al, 2009; 3. ACTIVE Writing Group of ACTIVE Investigators, 2006; 4. Amadeus Investigators, 2008; 5. Albers et al, 2005

ВАЖНЕЙШАЯ ОСОБЕННОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ROCKET AF

- Более половины больных, включенных в исследование, до включения перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку
- Единственное исследование, величина подгруппы больных с ЦВБ, позволяет всерьез говорить о вторичной профилактике инсульта при фибрилляции предсердий

ROCKET AF: ГЛАВНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА ИНСУЛЬТ ИЛИ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ЭМБОЛИИ ВНЕ ЦНС



ROCKET AF: СОСТАВЛЯЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

	Ривароксабан	Варфарин	ОР (95% ДИ)	P
	Частота событий или N (частота)	Частота событий или N (частота)		
Крупные	3.60	3.45	1.04 (0.90, 1.20)	0.576
Снижение Hb ≥ 2 г/л	2.77	2.26	1.22 (1.03, 1.44)	0.019
Трансфузии (> 2 един)	1.65	1.32	1.25 (1.01, 1.55)	0.044
В критический орган	0.82	1.18	0.69 (0.53, 0.91)	0.007
Приведшие к смерти	0.24	0.48	0.50 (0.31, 0.79)	0.003
Внутричерепные	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47, 0.94)	0.019
В паренхиму	37 (0.33)	56 (0.49)	0.67 (0.44, 1.02)	0.060
В желудочки	2 (0.02)	4 (0.04)		
В оболочки	14 (0.13)	27 (0.27)	0.53 (0.28, 1.00)	0.051
Субарахноидальные	4 (0.04)	1 (0.01)		

Частота на 100 больных в год, расчеты исходя из «Safety on Treatment» – «Безопасность на лечении»

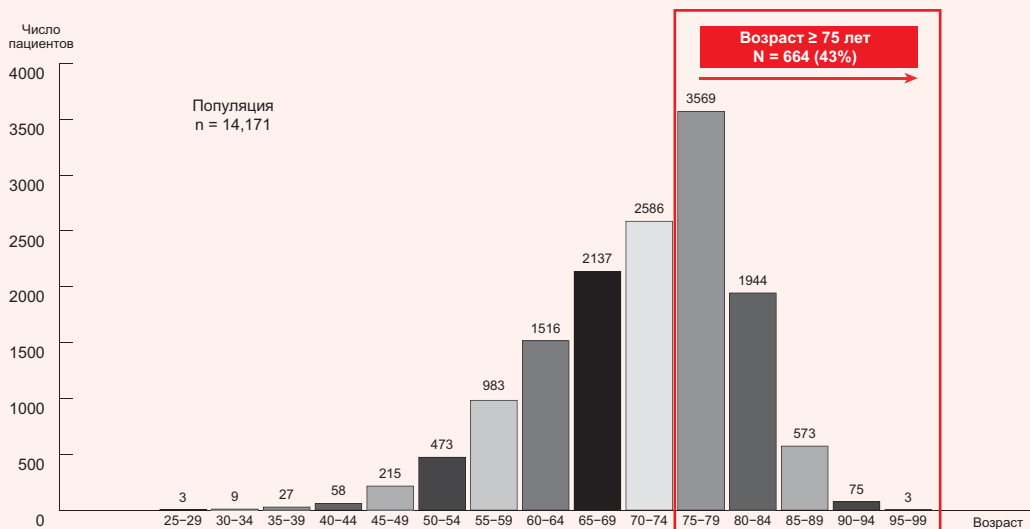
ОБОБЩЕНИЕ ПО РИВАРОКСАБАНУ ПРИ ФП

- Ривароксабан – приемлемая альтернатива варфарину, т. к. не уступает ему:
 - ▶ По эффективности («превосходство» при анализе эмболических событий в популяции on treatment)
 - ▶ По безопасности (нет различий по частоте крупных кровотечений)
- Использование его сопровождается убедительным снижением риска геморрагических инсультов и угрожающих жизни кровотечений

СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И ФП

- Сопутствующие болезни почек и просто более низкая СКФ
- Гораздо чаще НМК/ТИА в прошлом
- Выше риск кровотечения
- Выше риск внутримозгового кровотечения
- Гораздо хуже когнитивные функции (сложнее контроль лечения, ниже «compliance»)

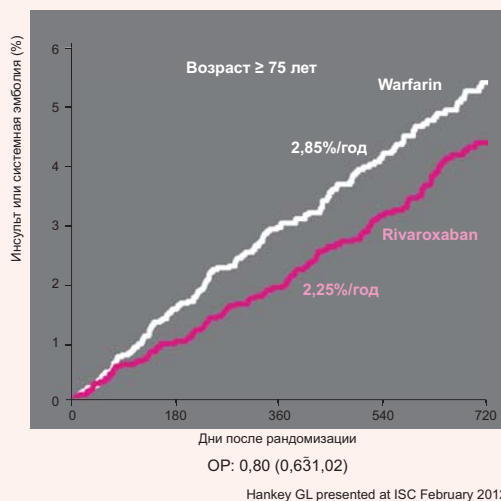
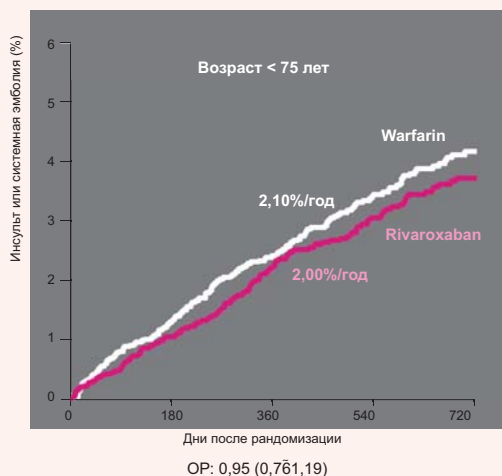
ROCKET AF больные старческого возраста



Hankey GJ presented at ISC February 2012

ROCKET AF ривароксабан, ФП и старческий возраст

Что может быть актуальным для «старичков»: ривароксабан, в отличие от дабигатрана и апиксабана, следует принимать один, а не два раза в день (меньше риск «забыть» прием)



Hankey GL presented at ISC February 2012

Ривароксабан и профилактика инсульта при ФП у больных с нарушенной функцией почек

15 мг 1 раз в сутки

Доза для пациентов с умеренной (КК 30-60 мл/мин) или тяжелой (КК < 30 мл/мин) почечной недостаточностью

Общие рекомендации:

- ▶ Использовать с осторожностью у больных с тяжелой почечной недостаточностью (КК 15–29 мл/мин)
- ▶ Не использовать у пациентов с КК < 15 мл/мин

Крайне важно:

Ривароксабан – единственный из новых антикоагулянтов, применение которого допускается (инструкцией к лекарству) при наличии почечной недостаточности (при СКФ от 15 до 30 мл/мин)

Инструкция по применению препарата Ксарелто
Data from Kubitzka D et al. Br J Clin Pharmacol, 2010; 70:703–712

Решение принято:

Ривароксабан вместо варфарина

► Как реализовать это решение на практике?

**РИВАРОКСАБАН
И СМЕНА АНТИКОАГУЛЯНТА**

Парентеральные антикоагулянты → Ривароксабан	В следующее стандартное время назначения инъекционного АК
Ривароксабан → парентеральные антикоагулянты	В следующем интервале регулярной дозы Ривароксабана
Антагонисты витамина К → Ривароксабан	Отменить варфарин и дождаться МНО <3.0
Ривароксабан → Антагонисты витамина К	Сочетанное применение до достижения МНО >2.0 Внимание! Измерение МНО через 24 ч после последнего приема Ривароксабана

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

Простая и удобная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения

УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете



Более подробная информация на сайте: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**—профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;— лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:**—повышенная чувствительность к ривароксану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (внутричерепные, внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения), повреждение или состояние, связанное с повышенным риском кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия с антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (еноксимапан, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коagulопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения; беременность и период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТЬ:**—При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе).—При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови.—При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин).—У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства).—У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. — Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:**—Читывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться спонтанно, безболезненно, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которое невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние в десну, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенной процедуры (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головноекружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзимоз, гипотензия, темнота. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-01457. Актуальная версия инструкции от 22.03.2013. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, Факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru



150 Years
Science For A Better Life®

ОПЫТ 13-ЛЕТНЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ С ФЕНОФИБРАТОМ У ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

З. Г. Лугинова¹, А. Б. Блохин², Е. Ю. Соловьева¹, А. В. Сусеков¹

¹ Лаборатория клинической липидологии. ФГБУ РКНПК Минсоцразвития

² ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента РФ

Введение

Монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) является рутинной мерой вторичной профилактики дислипидемий, атеросклероза и его осложнений. Международные и российские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий, опубликованные за последние 2–3 года, регламентируют достаточно жесткие целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л) для пациентов с уже имеющимися проявлениями атеросклероза (ИМ, инсульты, операции на сердце и сосудах), однако в большинстве из них отсутствуют *целевые* уровни для триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [1–3]. Это может быть связано с тем, что ряд рандомизированных исследований, посвященных проблеме «резидуального» (остаточного) риска (ACCORD, AIM-HIGH, dal-OUTCOME, HPS-2-THRIVE, ASSURE), не показали снижение сердечно-сосудистой и общей смертности (Virgil Brown, EAS Congress, 2011) [4]. Вместе с тем в «Консенсусе экспертов европейского общества атеросклероза» представлены основные положения и рекомендации по ведению больных с повышенными уровнями триглицеридов (> 1,7 ммоль/л) и низким уровнем «хорошего» ХС ЛВП (< 1,0 ммоль/л) [4]. В этом документе обсуждается, что наряду с нормализацией уровня «плохого» ХС ЛПНП необходимо контролировать уровни триглицерид-богатых липопротеинов (ЛОНП, ЛПП, ремнантов хило-

микрон), и по возможности повышать концентрацию уровня ХС ЛВП.

В ряде международных и российских рекомендаций по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [1–3], помимо уровня ХС ЛПНП, предлагается альтернативный показатель – ХС-неЛВП [28]. Этот параметр учитывает все атерогенные липопротеины крови, включая триглицерид-богатые частицы [27]. Его достаточно легко подсчитать, используя формулу: ХС-неЛВП = общий ХС – ХС-ЛВП. Для того чтобы рассчитать необходимый показатель ХС-неЛВП, к значению ХС-ЛПНП достаточно прибавить 0,8. По мнению экспертов, этот показатель в лучшей степени отражает качество контроля, чем уровень ХС-ЛПНП [5, 27]. В соответствии с международными рекомендациями для пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС-неЛВП составляет не более 2,6 ммоль/л.

В этой статье обсуждается клинический случай длительного лечения пациента пожилого возраста, у которого, помимо очень высокого сердечно-сосудистого риска (ИБС, СД 2-го типа, ишемический инсульт в анамнезе), в исходном биохимическом анализе крови были повышенные уровни холестерина и триглицеридов. В контексте этого клинического случая будут обсуждаться вопросы эффективности и безопасности комбинированной терапии статинами и фибратами, особенности липидснижающей терапии в пожилом возрасте, а также необходимость многофакторной немедикаментозной и медикаментозной профилактики у больных с СД 2-го типа.

Клинический случай

Пациент М. был направлен на консультацию в РКНПК им. А.Л. Мясникова в июле 2003 г. для уточнения диагноза выраженной дислипидемии и определения тактики лечения. На момент первичной консультации (2003 г.) пациенту было 67 лет, в 2013 г. – 77 лет. Был поставлен диагноз ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (1999 г.). Гипертоническая болезнь 3-й степени, очень высокий риск. Состояние после ОНМК от 1996 г. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Подагра.

Объективный осмотр (в 2003 г.). Общее состояние удовлетворительное. Рост 173 см, вес 92 кг. Кожные покровы бледные, тургор сохранен. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Систолический шум над верхушкой и в проекции брюшной аорты. Шумов в проекции крупных сосудов шеи нет. ЧСС – 84 уд/мин, АД – 140/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Повышенного питания. Признаки центрального ожирения. Клинических признаков наследственной дислипидемии не выявлено. Исходный биохимический анализ крови: уровни общего холестерина – 6,7 ммоль/л; триглицеридов – 18,9 ммоль/л; активность АСТ – 15,3 Ед/л, АЛТ – 19,0 Ед/л, креатинин – 114 мкмоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л. Уровни гормонов щитовидной железы в пределах нормальных значений.

Таким образом, на момент консультации у пациента были выявлены повышенный уровень липидов крови, избыточная масса тела (ИМТ > 30), неконтролируемые цифры АД (с максимальными подъемами до 220/120 мм рт. ст.).

С 1985 г. пациента стали беспокоить боли за грудиной сжимающего характера, связанные с физической нагрузкой, купирующиеся приемом нитроглицерина. В январе 1999 г. был го-

спитализован с диагнозом «интрамуральный инфаркт миокарда». В связи с выявленной ишемией миокарда по данным нагрузочного теста больному было рекомендовано проведение коронароангиографии, от которой пациент отказался. Из анамнеза также известно, что в 1996 г. перенес ОНМК по ишемическому типу.

Через 3 года у пациента было выявлено повышение уровня триглицеридов (18,9 ммоль/л) и холестерина в крови (6,7 ммоль/л). В 2010 г. диагностирован СД 2-го 2 типа, по поводу чего была назначена терапия метформином (1 000 мг/сут).

Семейный анамнез отягощен: отец пациента перенес первый инфаркт миокарда в 47 лет, умер в возрасте 59 лет от повторного инфаркта миокарда; старший брат перенес два инфаркта миокарда (первый в 45 лет) и умер в 53 года от внезапной остановки сердца.

Факторы сердечно-сосудистого риска: пациент – бывший курильщик, курил по одной пачке сигарет в сутки в течение 21 года. Бросил курить в 1973 г.

При инструментальном обследовании в 2003 г.: ЭКГ без особенностей. При проведении суточного мониторирования эпизодов депрессии сегмента ST выявлено не было. По данным ЭхоКГ, отмечалось уплотнение аорты, расширение выходного тракта правого желудочка, фракция выброса 60%. При дуплексном сканировании сосудов шеи выявлялись стенозы в бифуркациях правой и левой ОСА с сужением просвета артерии до 30%.

В 2003 г. больному рекомендовали соблюдать строгую гиполипидемическую диету, снизить вес тела, повысить уровень повседневной физической активности. Из препаратов были назначены аторвастатин в дозе 20 мг/сут и фенофибрат 200 мг.

Пациент наблюдался амбулаторно в течение последних 10 лет с периодичностью 1–2 раза в год. На повторных консультациях, помимо клинического обследования, проводились биохимические анализы крови, инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, суточное

мониторирование ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), проводилась коррекция терапии.

За период наблюдения у больного было отмечено снижение веса тела на 8,5 кг (ИМТ 27 кг/м²) и стабилизация артериального давления (средние цифры – 130/80 мм рт. ст.). На фоне проводимой терапии аторвастатином 20 мг и фенофибратом (Липантил) 200 мг/сут позволило снизить уровни общего холестерина до 3,4 ммоль/л, триглицеридов до 4,73 ммоль/л, однако эти показатели не достигали намеченного целевого значения, в связи с чем в 2008 г. больному была назначена терапии более сильным статином – розувастатином 10 мг/сут в комбинации с фенофибратом 145 мг/сут. За время наблюдения (10 лет) пациент отметил почти полное прекращение приступов стенокардии. По данным суточного мониторирования ЭКГ, эпизодов депрессии сегмента ST не выявлено, нагрузочный тест отрицательный, по данным ЭхоКГ, без существенной динамики. При повторном проведении дуплексного сканирования сонных артерий значимых изменений брахиоцефального ствола (появление стенозов, утолщения комплекса интима-медиа) не отмечалось.

Дискуссия

Несмотря на существенный прогресс, полученный в результате лечения статинами и достижения целевых уровней липидов у больных с дислипидемиями и атеросклерозом во многих странах мира (исследования DYSIS, LTAP II), у значительной части таких пациентов (40–60%) на терапии статинами возникают повторные сердечно-сосудистые осложнения, относящиеся к категории резидуального (остаточного) риска [6]. В связи с этим в 2008 г. была создана международная научная организация кардиологов, эндокринологов, липидологов и нефрологов R³I (Residual Risk Reduction Initiative), изучающая научные и клинические аспекты проблемы остаточного риска во всем мире [7]. В сентябре

2013 г. вышли новые рекомендации по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистой профилактике под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) [29]. В них в очередной раз сделан акцент на приоритете немедикаментозной профилактики у больных с разными стадиями нарушений углеводного обмена и многофакторной медикаментозной профилактике. В частности, у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском и СД 1-го и 2-го типа рекомендованы целевые уровни ХС ЛПНП не более 1,8 ммоль/л или 50%-ное снижение этого показателя от исходных значений (степень и уровень доказательности I A) [29]. Для достижения целевых уровней липидов таким больным необходимо титрование статинов до высоких доз, затем комбинированная терапия с эзетимибом или фибратами (класс Pa, уровень C). У пациентов с СД 2-го типа и больных с ожирением, в соответствии с новыми рекомендациями, потребление общих жиров не должно превышать 35% от суточного калоража, насыщенных жиров – не более 10%, мононенасыщенных – более 10% и пищевых волокон – больше 40 г в день.

В плане многофакторной профилактики основных факторов риска больным с СД 2-го типа необходимо поддерживать АД на уровне 140/85 мм рт. ст. и ниже, у лиц с нефропатией – систолическое АД не должно превышать 130 мм рт. ст. [29]. Контроль гликемии должен проводиться с достижением уровня глюкозы плазмы не более 7 ммоль/л, гликированного гемоглобина – 6,5–6,9%. В плане вторичной профилактики таким пациентам назначают антитромбоцитарную терапию (аспирин 75–160 мг в день), коррекцию избыточного веса тела.

Контроль атерогенной дислипидемии у больного М.

Атерогенная дислипидемия (повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП) – один из важ-

нейших компонентов резидуального риска, особенно у больных с СД 2-го типа. По данным наблюдательных исследований, до 77% больных с ишемической болезнью сердца имеют нормальный уровень ХС ЛПНП [8]. Повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ХС ЛВП является важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, независимо от уровня ХС ЛПНП [9]. Наблюдательные исследования выявили, что у пациентов с комбинированной гиперхолестеринемией (высокие уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОН) выше риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с изолированным повышением уровня ХС ЛПНП [10]. Таким образом, комбинированная гиперхолестеринемия сводится к достижению целевого уровня ХС-нелВП (менее 2,6 ммоль/л).

У пациента М. с 2003 г. на фоне комбинированной терапии статинами с фибратами уровни общего холестерина колебались в пределах 2,58–4,79 ммоль/л, триглицеридов – 2,35–6,73 ммоль/л, уровни ХС-ЛНП – 1,2–2,07 ммоль/л. Концентрация ХС-нелВП за последние 8 лет была также менее 2,6 ммоль/л (1,44–2,73 ммоль/л). Уровень ХСЛВП в течение 2003–2009 гг. был снижен, однако с 2010 г. стал превышать 1,0 ммоль/л (табл. 1.). Таким образом, за последние 10 лет у пациента М. на фоне комбинированной терапии статинами с фенофибратом (Липантил 200 мг, затем Трайкор 145 мг/сут) уровни общего ХС, ХС ЛПНП и ХС-нелВП, в соответствии с европейскими (2004–2011 гг.) и российскими рекомендациями (2008–2012 гг.) по дислипидемиям, достигли целевого значения.

Таблица 1.

Динамика липидов и некоторых биохимических показателей у больного М (1999–2013)

	2000 г. Исходные данные	2003 г.	2005 г.	2007 г.	2009 г.	2010 г.	2013 г.	*
ОХС, ммоль/л	6,7	4,79	3,4	2,63	2,8	2,56	2,58	<3,2
Тг, ммоль/л	18,9	6,73	4,73	3,88	3,09	2,24	2,35	<1,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	-	2,07	-	0,17–0,47**			-	<1,8
ХС ЛВП, ммоль/л	-	0,63	0,67	0,70	0,58	1,06	-	>1,0
ХС-нелВП		4,16	2,73	1,9	2,2	1,44		
КФК, Ед/л		54	109	54	101	-	-	
АСТ, Ед/л	15,3	16	28	23	21	17	13	
АЛТ, Ед/л	19,0	16	29	31	35	14	17	
Креатинин, мкмоль/л	114,0	96,0	104,0	116,0	106,9	107,0	115,0	
Глюкоза, ммоль/л		6,3	6,9	6,5	6,56	6,87	5,38	<7,0
НbA1c, %					6,4	5,9	5,8	<8,0
АД, мм рт. ст.	160/100	145/80	130/80	135/80	130/80	135/80	135/80	<140/85
Липидснижающая терапия		Ф-200 А-20	Ф-200 Флу-40	Ф-200 Симвастатин-20	Ф-200 Р-10	Р-10 Ф-145	Р-10 Ф-145	

Примечание. А – аторвастатин, Ф200 – фенофибрат (Липантил 200 М), Флу – флувастатин, Р – розувастатин (Мертенил), Ф145 – фенофибрат (Трайкор 145 мг).

* Рекомендуемые уровни согласно РНОА 2012 и EAS 2011.

** При низких значениях ХС ЛПНП формула Фридвальда не применима [30].

За время наблюдения на фоне приема различных доз и комбинаций препаратов к 2007 г. удалось добиться значимого улучшения показателей липидного спектра.

Безопасность комбинированной гиполипидемической терапии

Один из серьезных барьеров более широкого применения комбинированной терапии статинов с фибратами в повседневной клинической практике – боязнь потенциальных побочных эффектов, в первую очередь осложнения со стороны мышц (миопатии и рабдомиолиза). Вместе с тем риск потенциальных побочных эффектов в каждом конкретном случае зависит как от выбора статина, так и от выбора фибрата [11].

В частности, в комбинированной терапии при выборе статина у больного М. в прошлом десятилетия мы применяли как аторвастатин, так и флувастатин. При прочих равных условиях, если у больного назначается много разных препаратов, а также присутствует такой предиктор миопатий, как пожилой возраст, предпочтение следует отдавать гидрофильным статинам (флувастатин или розувастатин). Гемфиброзил (в РФ не зарегистрирован) повышает максимальную концентрацию (C_{max}) симвастина в 2,1 раза, розувастатина – в 2,2 раза и ловастатина – в 2,8 раза, поэтому этот препарат не рекомендовано назначать вместе со статинами. Наоборот, максимальная концентрация фенофибрата (Трайкор) при назначении со всеми статинами практически не повышает концентрацию последних [11].

В исследовании ACCORD [12], где изучалось влияние комбинированной терапии симвастина 20–40 мг/сут с фенофибратом, частота «классических» лабораторных отклонений от нормы в группе комбинированной терапии ($n = 2765$) крайне редка. Повышение активности КФК более 10 верхних пределов нормы (ВПН) было у 10 человек (0,4%), АЛТ > 3 ВПН – у 52 пациентов (1,9%); средние уровни креатинина за 5 лет наблюдения в группах комбинированной терапии (симвастатин + фенофибрат) и монотерапии симвастином не отличались (1,10 и 1,04 мг/дл, различия не достоверны). Таким образом, у больных СД

с высоким сердечно-сосудистым риском добавление фенофибрата к симвастатину не привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, кроме небольшой когорты лиц с высоким уровнем триглицеридов 230 мг/дл и низким содержанием ХС-нЛВП, у которых добавление к терапии фибратов оправданно.

Результаты рандомизированного клинического исследования SAFARI, в котором использовалась комбинация фенофибрата 200 мг с симвастатином у больных с комбинированной ГЛП и СД 2-го типа, показали, что данная комбинация позволяет эффективно и безопасно добиться дополнительного снижения уровней ТГ и ХС ЛПНП по сравнению с монотерапией симвастином [13].

В плацебо-контролируемом исследовании FIELD (5 лет, пациенты с СД 2-го типа и ГЛП) было показано положительное влияние терапии фенофибратом на микроциркуляцию и, как следствие, на частоту развития микрососудистых осложнений СД (достоверное снижение количества ампутаций на 47%, потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии – на 30%, микроальбуминурии – на 15% [14].

На длительной комбинированной липид-снижающей терапии у больного старше 70 лет, наряду с высокой эффективностью снижения липидов, были получены убедительные данные как по хорошей переносимости и безопасности липидснижающей терапии по клиническим симптомам (отсутствие жалоб), так и по рутинному мониторингованию ферментов печени (АСТ, АЛТ). Ни в одном случае эти показатели не превышали 3 (для АЛТ, АСТ) и 5 (для КФК) ВПН. Так, в исследовании ACCORD в течение пятилетней терапии у пациентов со средним возрастом 59 лет переносимость комбинированной терапии статинами и фибратами была также хорошей. Максимальный возраст пациентов в исследовании был 79 лет.

Стоит отметить, что результаты исследования HPS-2 THRIVE и AIM-HIGH не смогли продемонстрировать какую-либо клиническую пользу от добавления никотиновой кислоты

к схеме лечения статинами [15, 16]. После четырехлетнего наблюдения этих больных данная комбинация не оказала значительного влияния на кумулятивный риск коронарной смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта и частоту процедур по коронарной реваскуляризации по сравнению с монотерапией статинами. Исследование HPS-2 THRIVE выявило, что данный комбинированный препарат значительно увеличил риск нефатальных, но серьезных побочных эффектов [15].

Контроль других факторов сердечно-сосудистого риска у больного М.

В соответствии с международными рекомендациями для больных, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, у больных с ИБС и СД 2-го типа, необходима многофакторная вторичная профилактика, включающая как немедикаментозные, так и медикаментозные методы лечения [1, 2, 4, 7, 17, 18, 27–29].

В исследовании STENO-2 был использован агрессивный многофакторный подход к лечению пациентов с СД 2-го типа. Главный итог STENO-2 – по сравнению с традиционным подходом интенсивная, многофакторная терапия СД 2-го типа способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 53%. В отношении микрососудистых осложнений: у «интенсивных» пациентов на 60% снизился риск диабетической ретинопатии и нефропатии, но меньше – диабетической нейропатии [19].

Что касается немедикаментозного лечения, пациент в течение многих лет придерживался низкохолестериновой и низкоуглеводной диеты и поддерживал достаточную степень физической активности, что позволило снизить вес тела на 8,5 кг.

Артериальная гипертензия также существенно способствует развитию и прогрессированию всех сосудистых осложнений диабета. Эти осложнения включают заболевания почек, ишемическую болезнь сердца, инсульт,

заболевания периферических сосудов, ампутации конечностей и ретинопатии. Клинические испытания продемонстрировали прямую взаимосвязь между кровяным давлением и диабетической нефропатией, так же как между сердечно-сосудистым событием и смертностью. Фактически в исследовании HOT (Hypertention Optimal Treatment) не выявили «J-кривую» у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, страдающих СД [20].

Артериальная гипертензия ускоряет развитие и прогрессирование диабетической кардиомиопатии, которая характеризуется левожелудочковой гипертрофией и обширным интерстициальным фиброзом. Таким образом, в дополнение к достижению гипогликемической цели, акцент должен быть в достижении уровня целевого артериального давления менее 140/85 мм рт. ст. [21].

Во время случайных измерений артериального давления по методу Короткова цифры АД у пациента М. колебались в районе 120–135/80–85 мм рт. ст., что соответствует Европейским рекомендациям ESH/ESC (2013) и Американским рекомендациям (2012) по артериальной гипертензии [21].

При выборе антигипертензивного препарата или гиполипидемического препарата важным фактором является его влияние на уровень глюкозы в крови или чувствительность к инсулину. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Американская ассоциация клинических эндокринологов установили критерии уровня глюкозы в крови (80–110 мг/дл) и гликированного гемоглобина (< 7,0%), связанные с низким риском микрососудистых осложнений [17, 18]. В исследовании «Контроль и осложнения диабета» выявлена взаимосвязь между развитием и прогрессированием ретинопатии, нефропатии и нейропатии и уровнем гликированного гемоглобина во время четырехлетнего наблюдения у пациентов с СД 1-го типа [22]. Исследование Кумамото, проведенное в Японии, демонстрирует схожие результаты у пациентов с СД 2-го типа. Так, контроль уровня глюкозы и уровни глики-

рованного гемоглобина в диапазоне от 7 до 9,5% не только снижают микрососудистые осложнения, но и макрососудистые события (-52% за 3 года наблюдения) [23]. В то же время результаты крупных международных исследований ACCORD, ADVANCE и VADT [12, 24, 25] убедительно продемонстрировали опасность чрезмерно агрессивного достижения показателей, близких к нормогликемии у больных с СД 2-го типа. Таким образом, выраженная гипогликемия тесно связана с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов. Тяжелая гипогликемия не только способствует неблагоприятным исходам, но и, как показало данное исследование, является маркером повышенного риска сосудистых событий и смерти. Главные положения «Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» (2011 г.) регламентируют необходимость дифференцированного подхода к лечению пациента, стратификации целей и тактики терапии и темпов интенсификации лечения в зависимости от тяжести состояния, наличия осложнений, риска гипогликемии и исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Риск тяжелой гипогликемии влечет за собой значимое повышение риска сердечно-сосудистых событий и смертности [26]. Для пациента М. целевой уровень гликированного гемоглобина – менее 8,0% ввиду возраста и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. За время наблюдения пациенту неоднократно проводились контрольные исследования уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови. Диапазон уровня глюкозы за годы наблюдения составил 5,38–6,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин колебался в диапазоне 6,4–7,2%. Эти лабораторные показатели отражают хорошую степень контроля за углеводным обменом у конкретного больного.

Таким образом, в нашей статье приводится клинический случай длительной комбинированной липидснижающей терапии статинами и фенофибратами у пациента пожилого возраста,

относящегося к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. С учетом СД 2-го типа этому больному необходима многофакторная профилактика, требующая достижения и поддержания целевых уровней липидов, артериального давления, компенсации углеводного обмена, а также эффективного использования немедикаментозных мер. В течение 10 лет наблюдения у пациента удалось добиться нормализации большинства «больших» факторов сердечно-сосудистого риска, что сопровождалось субъективным ослаблением сиенокардических болей, замедлением прогрессирования атеросклероза в брахиоцефальных артериях. За 10-летний период наблюдения у пациента не было повторных сердечно-сосудистых осложнений, значительно улучшилось качество жизни.

Литература

1. *Catapano A., Reiner Z., De Backer G. et al.* EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the Europea Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)//Atherosclerosis. 2011. P. 1–44.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)//Eur.J. Prev. Cardiol. 2012. № 19 (4). P. 585–667. Epub. 2012 Jul.
3. Клинические рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (V пересмотр). 2012.
4. *Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for

- management//Eur. Heart.J. 2011. № 32 (11). P. 1345–1361.
5. *Robinson J.G. et al.* Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk//J. Am. Coll. Cardiol. 2009. № 53. P. 316–322.
 6. *Nitiyanant W., Sritara P., Deerochanawong C. et al.* Lipid treatment assessment project II in Thailand (LTAP-II Thailand)//J. Med. Assoc. Thai. 2008. Vol. 91. № 6. P. 836–845.
 7. *Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. et al.* The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia//Am.J. Cardiology. 2008. № 102 (10 Suppl). P. 1–34.
 8. *Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C., Labresh K.A. et al.* Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines//Am. Heart.J. 2009. № 157. P. 111–117.
 9. *Assmann G., Schulte H., Seedorf U. et al.* Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study//Int.J. Obesity. 2008. № 32. P. 11–16.
 10. *Wiesbauer F., Blessberger H., Azar D., Goliash G. et al.* Familial-combined hyperlipidemia in very young myocardial infarction survivors (<or=40 age)//Eur. Heart.J. 2009. № 30 (9). P. 1073–1079.
 11. *Franssen R. et al.* Diabetes, obesity, metabolism. 2009. № 11 (2). P. 89–94.
 12. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes//N. Engl.J. Med. 2011. № 364. P. 818–828.
 13. *Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z. et al.* Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial)//Am.J. Cardiol. 2006. № 98 (3). P. 427–428.
 14. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial//Lancet. 2005. № 366. P. 1849–1861.
 15. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment//Eur. Heart.J. 2013.
 16. *Michos E.D., Sibley C.T., Baer J.T., Blaha M.J., Blumenthal R.S.* Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) trial with previous surrogate endpoint trials//J. Am. Coll. Cardiol. 2012. № 59. P. 2058–2064.
 17. Standards of medical care for patients in diabetes – 2012//Diabetes Care. 2012. Vol. 35. (suppl. 1).
 18. *Handelsman Y. et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice//Endocr. Pract. 2011. № 17 (suppl 2).
 19. *Gæde P., Vedel P., Parving H.-H., Pedersen O.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study//Lancet. 1999. № 353. P. 617–622.
 20. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. HOT study Group//Lancet. 1998. № 351. P. 1755–1762.
 21. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension//Eur. Heart.J. 2013.
 22. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes Control and Complications Trial Research Group//N. Engl.J. Med. 1993. № 329. P. 977–986.
 23. *Obkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study//

- Diabetes Res. Clin. Pract. 1995. № 28. P. 103–117.
24. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes//N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 2560–2572.
25. *Duckworth W., Abairra C., Moritz T. et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes//N. Engl. J. 2009. № 360. P. 129–139.
26. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2-го типа//Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.
27. Сусеков А. В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ремнантный холестерин нЛВП – нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска?//Медицинский совет. 2013. № 9. С. 50–55.
28. *Grundy S., Arai H., Barter P., Bersot T., Betteridge J., Carmena R., Cuevas A., Davidson M., Genest J., Kasaniemi A., Sadikot S., Santos R., Susekov A., Sy R., Tokgozogly L., Watts G., Zhao D.* An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global Recommendation for the Management of Dyslipidaemia. Full Report. www.athero.org.
29. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).
30. *Martin S.S., Blaha M.J., Elsbazly M.B., Brinton E.A. et al.* Friedewald Estimated versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications//J. Am. Coll. Cardiol. 2013.



РЕГИСТР ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ ЭНОКСАПАРИНОМ (РЭНОКС)

И. С. Явелов

От имени участников Регистра по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST эноксапаринном (РЭНОКС)

Для суждения о реальном положении вещей и улучшения качества оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) необходимо знать, какие особенности ведения больных распространены на практике и насколько они отличаются от подходов, предложенных в современных клинических рекомендациях. Стандартный способ получения подобной информации – проведение проспективных эпидемиологических исследований (многоцентровых регистров). Число подобных регистров в РФ невелико, и накопленные данные в силу разных причин имеют существенные ограничения (изучение небольших или искусственно ограниченных контингентов больных, несоблюдение принципа включения всех последовательно поступивших больных, отсутствие аудита) [1–5]. Кроме того, многие регистры дают информацию только о факте использования тех или иных лечебных вмешательств без оценки того, насколько строго соблюдалась методика их применения, позволяющая добиться наилучшего клинического результата. Все это, наряду с необходимостью постоянного обновления информации, которая в идеале должна отражать реалии сегодняшнего дня, определяет целесообразность продолжающегося изучения.

Антитромботические препараты – обязательный компонент лечения ОКС. В современных условиях в ранние сроки заболевания наиболее часто применяется сочетание ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и парентерального введения антикоагулянтов [6–8]. При этом для обеспечения надлежащей эффектив-

ности и безопасности лечения важно не только достаточно широкое применение этих ЛС, но и соблюдение правил их использования, включающих обеспечение преемственности, выбор адекватной дозы и учет подходов к ведению больного (только медикаментозная терапия или инвазивные вмешательства в ранние сроки заболевания).

Чтобы охарактеризовать особенности лечения и исходы у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST), в повседневной врачебной практике был организован проспективный многоцентровый Регистр по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST эноксапаринном (РЭНОКС).

Материал и методы

В регистр включались мужчины и небеременные женщины старше 18 лет, госпитализированные с ОКСбпST, которым после госпитализации проводилось лечение с использованием низкомолекулярного гепарина эноксапарина (Клексан, Sanofi-Aventis). К обязательным условиям относили также подписание письменного информированного согласия.

К критериям невключения относили: 1) состояния и заболевания с высоким риском развития кровотечения, включая аневризму сосудов головного мозга, расслаивающую аневризму аорты, геморрагический инсульт в анамнезе, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемую тяжелую артериальную

гипертонию, неконтролируемое кровотечение, язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в период обострения или другие эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; 2) недавнюю (<12 ч) или запланированную спинальную/перидуральную анестезию или пункцию; 3) показания к длительному применению антикоагулянтов (искусственные клапаны сердца и др.); 4) известную тяжелую почечную недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); 5) анемию (гемоглобин <100 г/л); 6) существенные врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, включая необъясненные клинически значимые кровотечения; 7) выраженную тромбоцитопению (содержание тромбоцитов в крови <100,000/мкл); 8) гиперчувствительность к препаратам гепарина; 9) иммунную тромбоцитопению, вызванную гепарином, в анамнезе.

Набор больных осуществлялся с 18.02.2008 по 03.04.2010. Регистрировались демографические данные, клиническая характеристика больных, особенности лечения и исходы заболевания в период пребывания в стационаре. Участие в регистре не предполагало каких-либо изменений в подходах к ведению больных, принятых в конкретном лечебном учреждении. При сборе информации использовалась модифицированная карта регистра GRACE. Аудита качества отбора больных и заполнения первичной документации в ходе работы не проводилось. Формирование базы данных и начальные этапы анализа результатов осуществлялись сторонней организацией по поручению фирмы Sanofi-Aventis.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS 16,0 и STATISTICA 10,0. При отсутствии в части случаев данных о наличии или отсутствии признака процентные соотношения вычислялись по отношению к больным с известными значениями показателей. При сравнении дискретных величин использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность или точный тест Фишера в случаях, когда число

наблюдений и в какой-либо из ячеек таблицы сопряжения не превышало 5. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В 146 центрах было включено 2986 больных; доступными для анализа оказались данные 2903. В 140 лечебных учреждениях было включено по 20 пациентов, в двух – по 21, в одном – по 10, 15, 17 и 19 соответственно. Характеристика изученных больных представлена в *таблице 1*.

Таблица 1.
Характеристика и некоторые особенности ведения больных, вошедших в регистр острых коронарных синдромов РЭНОКС

Показатели	Число больных	%*
Всего в регистре	2903	100
Возраст, лет (M ± SD)	61,7 ± 10,9 (медиана 60,6; от 21,7 до 96,9)	
Возраст старше 75 лет	342	12,0
Мужской пол	1 812	62,5
В анамнезе		
стенокардия	нет данных	
инфаркт миокарда	973	33,9
<1 мес. назад	75	2,6
>1 мес. назад	907	31,6
реваскуляризация миокарда	251	8,7
– чрескожное коронарное вмешательство	176	6,1
<6 мес. назад	49	1,7
>6 мес. назад	136	4,7
– коронарное шунтирование	103	3,6
артериальная гипертензия	2 511	87,0
сахарный диабет	532	18,6
известная гиперлипидемия	1 616	66,2
курение	нет данных	
периферический атеросклероз	513	20,7

хроническая сердечная недостаточность	1 242	44,1
фибрилляция предсердий	376	13,1
– постоянная	135	4,7
– пароксизмальная	241	8,4
желудочковая аритмия	312	10,2
инсульт или транзиторная ишемическая атака	146	5,0
ХОБЛ	292	10,1
злокачественные новообразования	49	1,7
почечная недостаточность	49	1,7
язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	332	11,6
другие возможные источники кровотечения из желудочно-кишечного тракта	37	1,3
мочекаменная болезнь	196	6,9
другие возможные источники кровотечений	7	0,2
Характер болевого синдрома		
приступ >20 мин	2 323	80,0
приступ >20 мин в ближайшие 48 ч	1 686	76,0
приступ в покое или при минимальной нагрузке	2 224	76,6
приступ в покое или при минимальной нагрузке в ближайшие 48 ч	1 552	74,9
Исходная ЭКГ		
Ишемические изменения ST-T		
снижение сегмента ST $\geq 0,05$ мВ вне болевого приступа	1 495	55,8
подъемы сегмента ST	311	12,2
инверсии зубца T $\geq 0,1$ мВ	1 458	54,8
Патологические зубцы Q	549	19,4
Блокада ножек пучка Гиса	525	19,0
блокада левой ножки пучка Гиса	88	3,2
Атриовентрикулярная блокада		
1 степени	145	5,2
2 степени	8	0,3
3 степени	2	0,07
Фибрилляция/трепетание предсердий	243	8,7

Значения индекса риска TIMI	3,3 \pm 1,4	
0	(медиана 3,0)	1,9
1	55	9,1
2	263	17,4
3	506	26,4
4	765	24,2
5	703	16,3
6	474	4,5
7	130	0,2
	7	
TIMI 0–2	824	28,4
TIMI ≥ 3	2 079	71,6
TIMI 0–2	824	28,4
TIMI 3–4	1 468	50,6
TIMI 5–7	611	21,0
Масса тела, кг		
со слов больного:		
M \pm SD	80,9 \pm 13,1	
медиана (межквартильный размах)	80 (72; 90)	
минимум–максимум	от 40 до 160	
при взвешивании:		
M \pm SD	81,6 \pm 13,6	
медиана (межквартильный размах)	8 (72; 90)	
минимум–максимум	от 42 до 182	
	Корреляция Пирсона 0,98 ()	
Использование биомаркеров для выявления некроза миокарда	2 741	94,4
Общая КФК	2 029	69,9
– только общая КФК	258	8,9
МВ КФК	1 918	66,1
– только МВ КФК	213	7,3
Сердечный тропонин	1 703	58,7
– только сердечный тропонин	270	9,3
Основной диагноз при поступлении в стационар		
Нестабильная стенокардия	2 084	72,2
ИМ без подъемов сегмента ST	688	23,8
Другое	116	4,0

Подходы к лечению в данном учреждении		
Рекомендации ВНОК	2 448	86,2
Локальный формуляр	321	11,3
Отсутствие формуляров/протокола	71	2,5

Примечания: * у части больных нет данных о наличии или отсутствии признака; здесь и далее процентные соотношения рассчитаны по отношению к больным с известными значениями показателей; ИМ – инфаркт миокарда, КФК – креатинфосфокиназа, МВ КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Средний возраст изученных пациентов составил $61,7 \pm 10,9$ года, 62,5% из них были мужчинами.

Среди больных с известным значением показателя инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, клинические проявления периферического атеросклероза в анамнезе отмечались у 33,9, 87,0, 18,6, 66,2 и 20,7% больных соответственно. Сведения о курении и наличии стенокардии в анамнезе отсутствуют. Реваскуляризация миокарда ранее была выполнена у 8,7% включенных в регистр.

Инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) ранее перенесли 5,0% больных. Состояния, связанные с повышенным риском кровотечений на фоне активной анти тромботической терапии, отмечены в 568 (20,9%) случаях.

Из-за отсутствия сведений об уровне креатинина в крови судить о функции почек не представляется возможным. Известно только, что креатинин не определялся у 84 (2,9%) больных.

При оценке причин госпитализации наличие затяжных болевых приступов отмечено у 80,0% больных, причем в 76,6% случаев подобные симптомы возникали за 48 ч до поступления в стационар. Ангинозные приступы в покое или при минимальной физической нагрузке в ближайшие 48 ч отмечались в 74,9% случаев.

На исходной ЭКГ депрессии сегмента ST отмечены в 55,8% случаев (у 39,5% больных они сохранялись после купирования болевого

приступа), преходящие подъемы ST – в 12,2%, инверсии зубца T – у 54,8% больных.

Частота определения уровня сердечных тропонинов в стационаре составляла 94,4%, при этом общую КФК определили у 69,9% больных, МВ фракцию КФК – в 66,1%, сердечный тропонин – в 58,7% случаев. Общая КФК явилась единственным из использованных маркеров некроза миокарда у 8,9% больных, уровень сердечного тропонина – у 9,3%. Более детальных сведения о подходах в диагностике некроза миокарда (время забора крови по отношению к последнему эпизоду ишемии миокарда или времени госпитализации, частота повторного определения показателя) отсутствуют.

Сумма баллов для индекса TIMI составила в среднем $3,3 \pm 1,4$ (медиана 3,0). При этом 0–2 балла имели 28,4% больных, а наличие 5–7 баллов отмечено в 21,0% случаев (табл. 1).

В качестве причины госпитализации нестабильная стенокардия указана в 72,2% случаев, инфаркт миокарда – у 23,8% больных. Другие диагнозы были выставлены у 4,0% больных.

Значения массы тела больного, записанные с его слов и определенные объективно, тесно коррелировали (коэффициент линейной корреляции Пирсона 0,98; $p < 0,001$).

Согласно информации в регистрационных картах, в большинстве случаев подходы к ведению больных в стационаре определялись рекомендациями Всероссийского общества кардиологов [6] или локальными формулярами. Об отсутствии заранее разработанных протоколов ведения больных сообщалось у 2,5% включенных в регистр.

Медиана длительности госпитализации составила 15,0 сут. (межквартильный размах 12,0; 19,0 сут.).

Сведения о лечении представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Ацетилсалициловая кислота. Частота использования ацетилсалициловой кислоты на догоспитальном этапе составляла 66,6%, в стационаре превышала 90,0%. Медиана дозы при догоспитальном использовании составила

250 мг (межквартильный размах 100; 365 мг). Среди получивших ацетилсалициловую кислоту доза менее 75 мг отмечена у 0,6% больных, 75–100 мг – у 29,2%, 75–150 мг – у 42,7%, 160–1000 мг – у 56,7%. Медиана дозы в первые сутки стационарного лечения составила 125 мг (межквартильный размах 100; 125 мг); доза менее 75 мг отмечена у 0,3% больных, 75–100 мг – у 14,8%, 75–150 мг – у 77,6%, 160–600 мг – у 22,1%. Сведений о числе больных, регулярно принимавших ацетилсалициловую

кислоту до госпитализации, нет. В оставшееся время стационарного лечения медиана дозы ацетилсалициловой кислоты составила 100 мг (межквартильный размах 100; 125 мг); доза менее 75 мг отмечена у 0,5% больных, 75–100 мг – у 54,2%, 75–150 мг – у 96,3%, 160–500 мг – у 3,1%. При выписке медиана дозы составила 100 мг (межквартильный размах 100; 125 мг); доза менее 75 мг рекомендована 0,7% больных, 75–100 мг – 61,9%, 75–150–97,3%, 160–325 мг – 1,9%.

Таблица 2.

Лечение больных, вошедших в регистр острых коронарных синдромов РЭНОКС

Показатель	Догоспитально	Первые сутки в стационаре	Оставшееся время госпитализации	Рекомендовано при выписке
Медикаментозное лечение				
Ацетилсалициловая кислота	1 933 (66,6%)	2 610 (89,9%)	2 645 (91,1%)	2 612 (90,0%)
Клопидогрел	146 (5,0%)	1 065 (36,7%)	1 229 (42,3%)	1 205 (41,5%)
Нефракционированный гепарин	760 (26,2%)	35 (1,2)	89 (3,1)**	0
Эноксапарин	128 (4,4%)	2 903 (100%)*		0
Другой низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс	16 (0,6)	0	26 (0,9)**	0
Блокаторы ГП IIb/IIIa	Нет данных	21 (0,8%)	18 (0,7%)	0
Фибринолитики	Нет данных	70 (2,5%)	34 (1,2%)	0
Бета-адреноблокаторы	918 (31,6%)	2507 (87,2%)	2 507 (89,2%)	2 502 (88,8%)
– внутривенно	87 (3,0%)	Нет данных	Нет данных	0
Ингибиторы АПФ	Нет данных	2 366 (82,7)	2 395 (85,5%)	2 382 (84,8%)
Нитраты	1 526 (52,6%)	2 283 (79,7%)	1 953 (69,8%)	1 527 (54,9%)
Мочегонные	Нет данных	1 055 (37,3%)	1 107 (40,0%)	1 008 (36,2%)
Пероральные антикоагулянты	Нет данных	39 (1,4%)	71 (2,6%)	96 (3,5%)
НПВС	Нет данных	238 (8,5%)	227 (8,2%)	196 (7,1%)
Глюкокортикоиды	Нет данных	48 (1,7%)	32 (1,2%)	15 (0,5%)
Инвазивное обследование и лечение				
Коронарная ангиография		580 (20,0%)		
Чрескожное коронарное вмешательство		308 (10,6%)		
– ангиопластика		202 (7,0%)		
– голометаллический стент		143 (4,9%)		
– стент, выделяющий лекарства		130 (4,5%)		
Операция коронарного шунтирования		27 (0,9%)		

Примечание: учитывалось по крайней мере однократное использование ЛС; ГП – гликопротеины, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; * обязательное условие для включения в регистр, ** после окончания введения эноксапарина, начато при госпитализации.

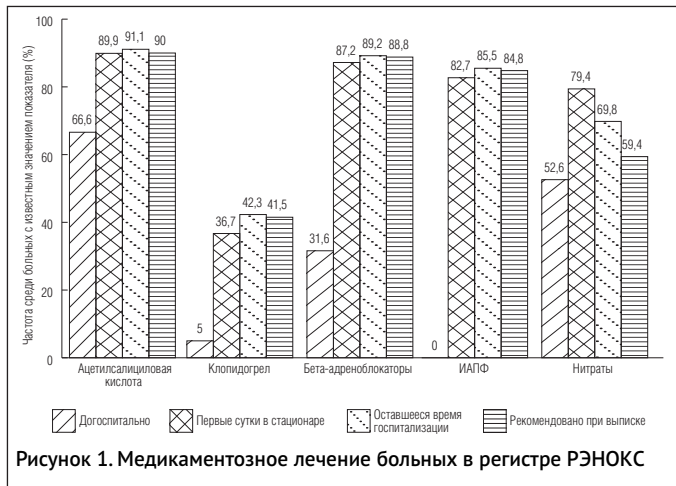


Рисунок 1. Медикаментозное лечение больных в регистре РЭНОКС

Клопидогрел. Частота использования клопидогрела на догоспитальном этапе составляла 5,0%, в стационаре – немногим выше 40,0%. Медиана дозы при догоспитальном использовании составила 75 мг (межквартильный размах 75; 300 мг). Среди получивших клопидогрел доза 75 мг отмечена у 69,2% больных, 150 мг – у 1 человека, 300 мг – у 29,5% больных, 600 мг – у 1 человека. Медиана дозы в первые сутки стационарного лечения составила 75 мг (межквартильный размах 75; 300 мг); доза 75 мг отмечена у 52,9% больных, 150 мг – у 1,7%, 300 мг – 41,6%, более 300 мг – у 3,5%. В оставшееся время стационарного лечения медиана дозы клопидогрела составила 75 мг; доза 75 мг отмечена у 98,6% больных, 150 мг – у 10 человек (1,0%), 300 мг – у 4 человек (0,4%). При выписке медиана дозы составила 75 мг; доза 75 мг рекомендована 99,2% больных, 150 мг – 8 пациентам (0,8%).

Парентеральное введение антикоагулянтов. Догоспитально нефракционированный гепарин или эноксапарин использовались у 888 (30,5%) больных.

Нефракционированный гепарин вводился у 760 (26,2%) больных. Внутривенное болюсное введение отмечено у 618 (21,3%) больных. Медиана дозы при этом составила 5 000 ЕД; 4 000 ЕД получили 38 больных, 5 000 ЕД – 504,

10 000 ЕД – 47. Внутривенная инфузия отмечена у 87 пациентов (3,0%); рассчитать скорость инфузии по имеющимся данным не представляется возможным. О подкожном введении нефракционированного гепарина сообщалось в 55 случаях (1,9%). Доза препарата при этом колебалась от 2 000 ЕД до 20 000 ЕД; 5 000 ЕД получили 30 пациентов. Имеющиеся данные не позволяют охарактеризовать другие особенности догоспитального использования нефракционированного гепарина. В частности, неизвестно, продолжалась ли внутривенная инфузия препарата после первоначального болюсного введения, вводился ли болюс перед началом внутривенной инфузии и как соотносилось внутривенное и подкожное введение препарата.

Эноксапарин вводился догоспитально у 128 (4,3%) больных. У 22 из них отмечено внутривенное введение препарата. Доза эноксапарина колебалась от 40 до 80 мг (медиана 60 мг). При учете массы тела, сообщенной больными, она составляла от 0,42 до 1,11 мг/кг (медиана 0,73 мг/кг; межквартильный размах 0,59; 1,04). Дозу эноксапарина 1 мг/кг получил 1 больной, <1 мг/кг – 13, ≤0,75 мг/кг – 10, >1 мг/кг – 5, превышения дозы ≥1,25 мг/кг не отмечено. О подкожном введении догоспитально сообщалось у 106 больных. Доза колебалась от 20 до 160 мг (медиана 80 мг). При учете массы тела, сообщенной больными, она составляла от 0,28 до 2,13 мг/кг (медиана 0,93 мг/кг; межквартильный размах 0,72; 1,08). Дозу эноксапарина 1 мг/кг получили 4 больных, <1 мг/кг – 57, ≤0,75 мг/кг – 25, >1 мг/кг – 29, ≥1,25 мг/кг – 10. В целом дозы препарата при его догоспитальном введении в большинстве случаев оказались кратными официально поставляемому количеству ЛС в ампулах и составляли 20 мг (1 больной), 30 мг (1 больной), 40 (19 больных), 60 (22 больных), 80 (76 больных) и 160 мг (2 больных).

Имеются также сведения о парентеральном введении других антикоагулянтов (надропарина или фондапаринукса) у 16 больных до начала использования эноксапарина в стационаре.

Согласно условиям включения в регистр после поступления в стационар в качестве антикоагулянта для первоначального лечения заболевания использовался эноксапарин. Имеющаяся база данных не позволяет детально проанализировать особенности применения эноксапарина (дозы, применяемые для внутривенного и последующего подкожного введения в первые сутки заболевания, а также особенности введения начиная со вторых суток госпитализации). Внутривенное введение препарата отмечено у 133 (4,7%) больных, подкожное введение эноксапарина 1 раз в сутки (очевидно, в день начала лечения в стационаре) – в 99 случаях. Сведения о дозах эноксапарина при подкожном введении 2 раза в сутки имеются у 2 483 больных. У них разовая доза колебалась от 30 до 100 мг (медиана 80; межквартильный размах 60; 80 мг) и составляла 30 мг (1 больной), 40 мг (268 больных), 50 мг (2 больных), 60 мг (437 больных), 65 мг (2 больных), 70 мг (24 больных), 72 мг (1 больной), 75 мг (4 больных), 76 мг (1 больной), 80 мг (1 720 больных), 85 мг (1 больной), 90 мг (4 больных), 95 мг (1 больной) и 100 мг (17 больных). Рассчитать дозу эноксапарина с учетом массы тела, сообщенной больным, оказалось возможным у 2 005 человек. При этом доза эноксапарина составляла от 0,31 до 1,60 мг/кг (медиана 0,94 мг/кг; межквартильный размах 0,82; 1,03). Дозу 1 мг/кг получили 244 больных, <1 мг/кг – 1 215, ≤0,75 мг/кг – 351, >1 мг/кг – 546, ≥1,25 мг/кг – 67.

Медиана продолжительности введения эноксапарина, начатого при поступлении в стационар, составила 5,0 сут. (межквартильный размах 5,0; 7,0 сут.). В регистрационных картах отмечено, что во время лечения эноксапарином нефракционированный гепарин вводился 35 больным.

После прекращения введения эноксапарина за оставшееся время пребывания в стационаре эноксапарин вводился повторно у 109 больных, нефракционированный гепарин применяли в 89 случаях (из-за возобновления ишемии миокарда у 81, при выполнении чрескожного коронарного вмешательства у 46), другие низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс использовали у 26 больных.

Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. Во время госпитализации использовались у 39 (1,5%) больных.

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы догоспитально получили 31,6% больных, в стационаре частота их использования приближалась к 90,0%. Сведения о внутривенном введении бета-адреноблокаторов есть только на догоспитальном этапе (87 больных, или 3,0%).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Сведений о догоспитальном использовании ИАПФ не учитывались. В стационаре частота их назначения превышала 80,0%. Сведения об использовании блокаторов рецептора к ангиотензину II не учитывались.

Статины. Данные об использовании гиполлипидемических средств не регистрировались.

Нитраты. Догоспитально нитраты применялись у каждого второго больного. В первые сутки лечения в стационаре частота их использования достигла 79,7%, а к выписке уменьшилась до 54,9%.

Другие ЛС. Частота использования мочегонных в стационаре оказалась достаточно высокой (более трети больных). Представляется, что эти данные соответствуют сведениям о распространенности хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии при включении в регистр (табл. 1). Пероральные антикоагулянты и глюкокортикоиды использовались крайне редко, частота назначения НПВС доходила до 8,0%.

Инвазивное обследование и лечение в стационаре. За период наблюдения коронарная ангиография была выполнена у 580 (20,0%)

больных, чрескожное коронарное вмешательство у 308 (10,6%), операция коронарного шунтирования у 27 (0,9%).

Медиана времени выполнения чрескожных коронарных вмешательств составила 1 сут. после госпитализации (межквартильный размах от 1 до 8 сут.). В первые сутки после госпитализации чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 112 (3,8%) больных, в первые 3 сут. – у 179 (6,2%).

Осложнения и исходы заболевания в стационаре представлены в *таблице 3, на рисунке 2 и 3*. Ишемия миокарда возобновилась в стационаре у 624 (21,6%) больных. При этом, как правило, отмечались приступы при минимальной физической нагрузке или в покое, включая затяжные. Медиана времени возобновления ишемии миокарда составила 2 сут. после госпитализации (межквартильный размах от 2 до 4), и большинство эпизодов отмечалось на вторые сутки после начала лечения (*рис. 2*).

Острые проявления сердечной недостаточности (кардиогенный шок, выраженный застой или отек легких) отмечены у 134 (4,6%) больных, чаще в первые сутки после госпитализации (77 случаев из 134). Клинически значимые нарушения ритма и/или проводимости выявлялись у 180 (6,2%) больных, чаще в первые сутки после госпитализации (97 случаев из 180).

Клинически значимые кровотечения были отмечены у 6 (0,2%) пациентов, переливание крови потребовалось в 1 случае. В 4 случаях кровотечение послужило причиной отмены антикоагулянтов. О возникновении инсульта не сообщалось, транзиторная ишемическая атака отмечена у 6 больных.

За время госпитализации умерли 7 (0,2%) больных (у 5 причина была сердечно-сосудистой, в 2 случаях причина смерти не указана). Инфаркт миокарда зарегистрирован у 222 (7,6%). В большинстве случаев его наличие было подтверждено повышением уровня маркеров некроза миокарда в крови. Медиана времени возобновления ишемии миокарда составила

Таблица 3.
Течение заболевания и исходы в стационаре

Показатели	Число больных	%
Всего в регистре	2 903	100
Осложнения		
Возобновление ишемии миокарда	1 092	37,6
затяжные приступы (>10 мин)	610	21,0
приступы в покое при минимальной нагрузке	730	25,1
приступы с изменениями на ЭКГ	296	10,2
Острая сердечная недостаточность	134	4,6
кардиогенный шок	16	0,6
застой/отек легких	116	4,0
Клинически значимые нарушения ритма и/или проводимости	180	6,2
Инсульт	0	
– ишемический	0	
– геморрагический	0	
Транзиторная ишемическая атака	6	0,2
Клинически значимые кровотечения	6	0,2
переливание крови	1	
потребовалась операция	0	
причина отмены антикоагулянтов	4	0,1
Исходы		
Смерть	7	0,2
сердечно-сосудистая причина	5	
причина не указана	1	
Инфаркт миокарда, развившийся в стационаре	222	7,6
начиная со 2-х суток госпитализации	120	4,1
симптомы	202	7,0
только симптомы	15	0,6
патологический Q	59	2,0
начиная со 2-х суток госпитализации	37	1,3
повышение маркеров некроза	208	7,5
Диагноз при выписке		
Нестабильная стенокардия	1 727	66,6
Инфаркт миокарда без зубца Q	717	27,7
Инфаркт миокарда с зубцом Q	149	5,7
Перевод в другой стационар		
Для санаторно-курортного лечения	479	16,9

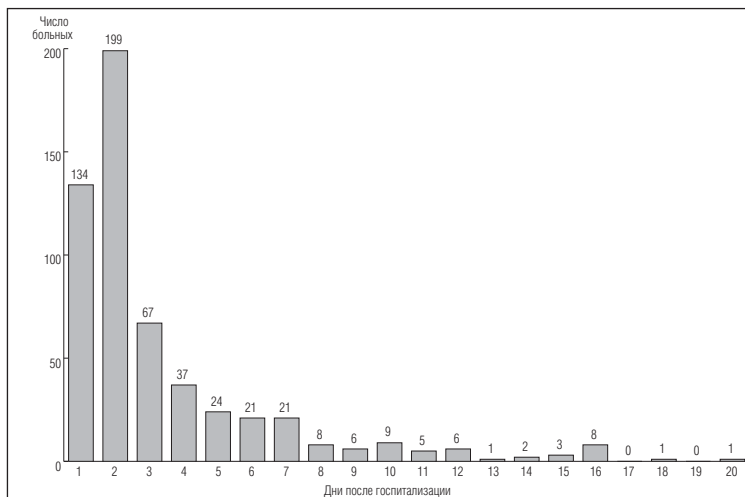


Рисунок 2. Возобновление ишемии миокарда в регистре РЭНОКС.

Примечание. Приведены сведения о больных с известными значениями показателей.

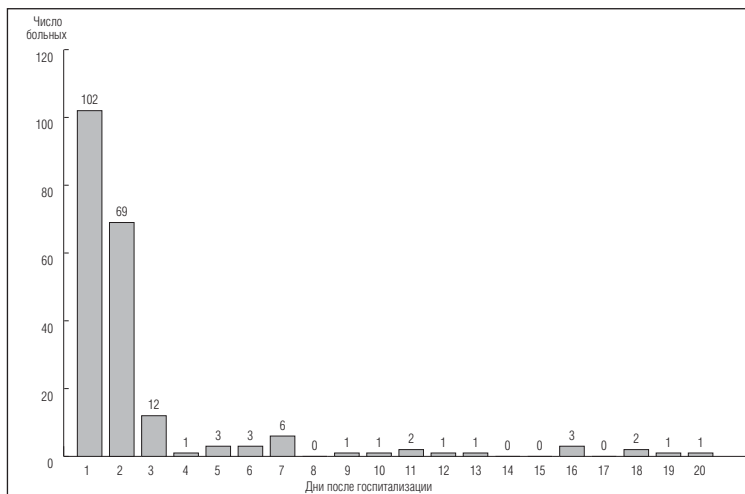


Рисунок 3. Число больных с инфарктом миокарда, развившимся после госпитализации, в регистре РЭНОКС

2,0 сут. и большинство эпизодов отмечалось в первую неделю, и в особенности в первые сутки после госпитализации (рис. 3). При учете случаев инфаркта миокарда, зарегистрированных начиная со вторых суток госпитализации, их частота составила 4,1% (120 больных).

Диагнозы при выписке не указаны у 310 (10,7%) больных. Среди больных с известными

данными нестабильная стенокардия отмечена в 66,6% случаев, инфаркт миокарда без зубцов Q на ЭКГ – у 27,7%, инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ – у 5,7% больных.

Особенности лечения и течения болезни в стационаре у больных с различным риском неблагоприятного исхода заболевания. Анализ особенностей лечения и течения заболевания в стационаре у больных с различными значениями индекса риска TIMI представлен в таблице 4. По сравнению с больными, имеющими сравнительно невысокий риск неблагоприятных исходов (0–2 фактора риска по критериям TIMI), наличие многочисленных свидетельств неблагоприятного течения заболевания (3–4 и особенно 5–7 факторов риска по критериям TIMI) было сопряжено с более частым использованием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и нитратов начиная с догоспитального этапа и в течение всего периода лечения в стационаре. Больным с суммой баллов 3–4, и особенно 5–7, на догоспитальном этапе

чаще вводили препараты гепарина. На стационарном этапе им чаще выполняли коронарную ангиографию, однако это не сопровождалось существенным увеличением частоты выполнения процедур реваскуляризации миокарда.

У больных с суммой баллов 3–4, и особенно 5–7, в период стационарного лечения существенно чаще возобновлялась ишемия

Таблица 4.

Лечение и исходы заболевания при различной сумме баллов по индексу TIMI

Показатель	TIMI 0-2	TIMI 3-4	TIMI 5-7	p
Число больных	824	1 468	611	
Догоспитальное медикаментозное лечение				
Ацетилсалициловая кислота	406 (49,3%)	1 025 (69,8%)	502 (82,2%)	<0,001
Клопидогрел	21 (2,5%)	64 (4,4%)	61 (10,0%)	<0,001
Нефракционированный гепарин	183 (22,2%)	389 (26,5%)	188 (30,8%)	0,001
Эноксапарин	30 (3,6%)	68 (4,6%)	30 (4,9%)	0,43
Бета-адреноблокаторы	158 (19,2%)	512 (34,9%)	248 (40,6%)	<0,001
Нитраты	340 (41,3%)	787 (53,6%)	399 (63,5%)	<0,001
Медикаментозное лечение в первые сутки после госпитализации				
Ацетилсалициловая кислота	740 (89,8%)	1 304 (88,8%)	556 (92,6%)	0,03
Клопидогрел	249 (30,2%)	538 (36,6%)	278 (45,5%)	<0,001
Эноксапарин	824 (100,0%)*	1468 (100,0%)*	611 (100,0%)*	1,0
Блокаторы ГП IIb/IIIa	8 (1,0%)	12 (0,9%)	1 (0,2%)	0,17
Бета-адреноблокаторы	685 (84,6%)	1 284 (88,1%)	538 (88,5%)	0,03
Ингибиторы АПФ	606 (75,3%)	1 218 (83,9%)	542 (89,9%)	<0,001
Нитраты	585 (72,5%)	1 155 (79,8%)	543 (89,3%)	<0,001
Медикаментозное лечение в оставшееся время в стационаре				
Ацетилсалициловая кислота	750 (91,0%)	1 322 (90,1%)	573 (93,8%)	0,02
Клопидогрел	302 (36,7%)	608 (41,4%)	319 (52,2%)	<0,001
Эноксапарин	824 (100,0%)*	1 468 (100,0%)*	611 (100,0%)*	1,0
Блокаторы ГП IIb/IIIa	5 (0,7%)	11 (0,8%)	2 (0,4%)	0,54
Бета-адреноблокаторы	674 (86,2%)	1 294 (90,1%)	539 (91,0%)	0,005
Ингибиторы АПФ	603 (77,5%)	1 251 (87,4%)	541 (91,4%)	<0,001
Нитраты	476 (61,3%)	996 (69,7%)	481 (81,1%)	<0,001
Медикаментозное лечение, рекомендованное при выписке				
Ацетилсалициловая кислота	727 (88,2%)	1324 (90,2%)	561 (91,8%)	0,08
Клопидогрел	279 (33,9%)	606 (41,3%)	320 (52,4%)	<0,001
Бета-адреноблокаторы	688 (86,8%)	1 282 (89,3%)	532 (90,5%)	0,07
Ингибиторы АПФ	602 (76,4%)	1 237 (86,5%)	543 (92,0%)	<0,001
Нитраты	326 (41,8%)	800 (56,4%)	401 (68,5%)	<0,001
Инвазивное обследование и лечение в стационаре				
Коронарная ангиография	138 (16,7%)	315 (21,5%)	127 (20,8%)	0,02
Чрескожное коронарное вмешательство	74 (9,0%)	159 (10,8%)	75 (12,3%)	0,12
Операция коронарного шунтирования	7 (0,8%)	11 (0,7%)	9 (1,5%)	0,28
Исходы в стационаре				
Смерть	2 (0,2%)	3 (0,2%)	2 (0,3%)	0,87
Возобновление ишемии миокарда	226 (27,4%)	571 (38,9%)	295 (48,3%)	<0,001
Инфаркт миокарда после госпитализации	47 (5,8%)	92 (6,3%)	83 (13,7%)	<0,001
Острая сердечная недостаточность	15 (1,8%)	54 (3,7%)	65 (10,7%)	<0,001
Клинически значимые нарушения ритма и/или проводимости	32 (3,9%)	83 (5,7%)	65 (10,7%)	<0,001
Клинически значимые кровотечения	3 (0,4%)	3 (0,2%)	0	0,32

Примечание. Обязательные условия для включения в регистр.

миокарда, развивался инфаркт миокарда, острая сердечность и клинически значимые аритмии. Так, у больных наиболее высокого риска (с суммой баллов 5–7 по критериям ТМІ) ишемия миокарда возобновилась в 48,3% случаев, инфаркт миокарда после госпитализации отмечен у 13,7%, острая сердечная недостаточность – у 10,7%. При этом частота использования клопидогрела в стационаре составляла 52,2%, коронарной ангиографии подверглись 20,8% больных, чрескожные коронарные вмешательства выполнены у 12,3%, а операция коронарного шунтирования у 1,5%. В первые сутки после госпитализации чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 32 (5,2%) больных, в первые 3 сут. – у 44 (7,2%).

Обсуждение

Данный регистр характеризуется достаточно обширным охватом лечебных учреждений (140 стационаров) и достаточно большим числом охарактеризованных больных (2903 человека). Сравнение основных результатов регистра РЭНОКС, других многоцентровых российских регистров ОКС и Европейского регистра ОКС, представивших данные о больных с ОКСбпСТ, особенностях их лечения и исходах в стационаре, представлено в *таблице 5* [1–5, 9, 10].

По сравнению с другими регистрами больные, включенные в регистр РЭНОКС, оказались на несколько лет моложе (хотя во всех случаях средний возраст составлял не менее 60 и не более 70 лет). Доля больных мужского пола в разных выборках больных существенно варьируется и в РЭНОКС занимает промежуточную позицию. Так же как и в других российских регистрах, больные в регистре РЭНОКС, по сравнению с европейскими данными, характеризовались большей распространенностью артериальной гипертензии и меньшей частотой сахарного диабета и процедур реваскуляризации миокарда в анамнезе. Характерно, что в российских регистрах, выполненных после 2003 г., в 2 раза чаще регистрируется нали-

чие хронической сердечной недостаточности в анамнезе, что существенно превосходит ее распространенность по данным Европейского регистра. Возможно, это во многом обусловлено повышенной настороженностью врачей, склонных к гипердиагностике этого состояния, для констатации которого достаточно жалоб больного на одышку при физической нагрузке.

С начала 2000-х гг., по данным российских регистров, отмечается заметное увеличение частоты использования ацетилсалициловой кислоты, которая в регистрах РЕКОРД и РЭНОКС превышает 90% и не уступает европейским данным за 2004 г. При этом согласно результатам регистра РЭНОКС на догоспитальном этапе ацетилсалициловую кислоту начинали использовать в 66,6% случаев. Частота использования нагрузочных доз (не менее 160 мг) составила 56,7% на догоспитальном этапе и 22,1% в стационаре. Поскольку в регистре не учитывалось регулярное лечение до поступления в стационар, оценить, насколько это соответствует реальной потребности в нагрузочной дозе ацетилсалициловой кислоты, не представляется возможным. Вместе с тем вызывает удивление применение у отдельных больных очень высоких начальных доз препарата – 600 и даже 1000 мг. При хроническом использовании рекомендуемую в настоящее время дозу ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг получали около 60% больных, и у большинства врачи предпочитали диапазон доз 75–150 мг. В отдельных случаях (менее 1% случаев) применялась доза менее 75 мг, которая не имеет доказательной базы при коронарной болезни сердца и, соответственно, не рекомендуется [7, 8].

В сравнении с Российским регистром ОКС, выполненным в начале 2000-х гг., частота использования производных тиенопиридина (преимущественно клопидогрела) возросла с 0,8 до более 40% в регистрах РЕКОРД-2 и РЭНОКС. При этом, по данным регистра РЭНОКС, препарат назначали преимущественно в стационаре. Нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг использовали у 29,5% больных догоспитально

Таблица 5.

Сравнение основных результатов Регистра РЭНОКС и некоторых других регистров, включавших больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

	Регистр в России [1]*	Регистр в России [2]*	РЕКОРД-1 [3, 4]	РЕКОРД-2 [4]	Регистр в России [5]	РЭНОКС#	EHS ACS I [9]	EHS ACS II [10]
Срок набора больных	2000–2001	2003	2007–2008	2009–2011	2009–2011	2008–2010	2000–2001	2004
Число больных	1 394	659	550	935	52 756	2903	5 367	3 063
Число лечебных учреждений	59	31	18	7	157**	146	103	190
Длительность наблюдения, медиана	16 сут.	17 сут.	12 сут.	14 сут.		15 сут.	7 сут.	Не указано
Особенности включенных больных								
Возраст, лет (средний)	64,4	62,7	64,5	64,3	Нет данных	61,7	65,8	66,1
Мужской пол	56,3%	59,7%	74,0%	57,1%	Нет данных	62,5%	64,4%	67,0%
Инфаркт миокарда в анамнезе	39,9%	38,5%	42,4%	37,9%	32,0%	33,9%	35,6%	29,3%
Стенокардия в анамнезе	79,0%	78,4%	70,5%	64,5%	Нет данных	Нет данных	74,8%	Нет данных
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	2,0%	1,7%	8,6%	7,3%	4,3% (ЧКВ)	8,7%	22,2%	21,5%
Артериальная гипертензия	81,2%	82,8%	87,5%	85,7%	89,8%	87,0%	63,5%	64,6%
Сахарный диабет	13,8%	18,4%	14,6%	17,1%	17,2% (тип 2)	18,6%	23,5%	26,7%
Курение	31,2%	37,2%	26,0%***	26,1%***	32,5%	Нет данных	53,8%	57,8%
Хроническая сердечная недостаточность	20,8%	23,5%	37,5%	44,5%	53,4%	44,1%	11,9%	Нет данных
Медикаментозное лечение в стационаре								
Ацетилсалициловая кислота	72,7%	67,8%	92,9%	94,2%	Нет данных	91,1%	88,5%	94,5%
Тиклопидин или клопидогрел	0,8%	2,7%	27,6%	47,0%	Нет данных	42,3%	27,6%	67,4%
Парентеральные антикоагулянты	70,9%		84,9%	85,7%	Нет данных	100%*	83,9%	72,9%
нефракционированный гепарин	64,1 (11,8*)%	11,4%*	73,3%	50,3%	Нет данных	0	43,3%	Нет данных
низкомолекулярные гепарины	7,4%	59,9%	10,2%	18,2%	Нет данных	100% эноксапарин**	58,1%	Нет данных
Бета-адреноблокаторы	55,6%	63,2%	89,1%	90,1%	Нет данных	89,2%	76,6%	82,8%
Ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора к ангиотензину II	65,8%	59,1%	86,3%	82,2%	Нет данных	85,5%	58,8%	69,5%
Гиполипидемические средства	7,1%	16,9%	Нет данных	28,0%	Нет данных	Нет данных	52,6%	73,7%
Нитраты	77,0%	67,5%	73,2%	50,2%	Нет данных	79,7%	68,2%	Нет данных

Инвазивное лечение в стационаре								
Коронарная ангиография	1,8%	5,5%	25,1%	31,9%	Нет данных	20,0%	52,0%	62,9%
ЧКВ	0,6%	1,8%	13,8%	14,8%	7,7%	10,6%	25,4%	37,1%
Операция коронарного шунтирования	0,2%	0,4%	5,8%	5,2%	Нет данных	0,9%	5,4%	7,4%
Исходы в стационаре								
Смерть	3,8%	0,5%	2,7%	3,9%	Нет данных	0,2%	2,4%	2,5%
Новый инфаркт миокарда	16,5%	9,7%	2,4%	2,7%	Нет данных	7,6%	1,4%	8,0%
Возобновление ишемии миокарда	25,1%	18,8%	Нет данных	Нет данных	Нет данных	37,6%	13,5%	

Примечания. Опубликованных результатов проводимых позднее в Европе регистров EHS ACS III и EHS ACS Snapshot для больных с ОКСбпСТ найти не удалось.

* внутривенно под контролем АЧТВ; ** критерий включения в Регистр; *** продолжали курить; * отбор лечебных учреждений и организация проведения регистра осуществлялись сотрудниками фармацевтической фирмы Sanofi-Aventis; ** в основном региональные сосудистые центры и первичные сосудистые отделения из 40 субъектов РФ.

и у 41,6% в первые сутки в стационаре. Нагрузочная доза выше 300 мг использовалась в единичных случаях. Таким образом, очевидно, что часть больных с ОКСбпСТ не получила нагрузочной дозы клопидогрела, которая в данной ситуации является необходимой. У части больных во время лечения в стационаре использовалась доза клопидогрела 150 мг, что считается возможным после коронарного стентирования. Однако в отдельных случаях подобная доза была рекомендована и при выписке, что выходит за границы рекомендуемого срока использования такого подхода (не более 1 недели после коронарного стентирования) [7, 8]. Догоспитальное начало парентерального введения антикоагулянтов (в основном нефракционированного гепарина или эноксапарина) отмечено у трети больных. К сожалению, особенности регистрационной карты не позволили детально проанализировать подходы к догоспитальному применению нефракционированного гепарина. Однако представляется, что у части больных его дозы были явно завышенной (внутривенный болюс 10 000 ЕД). Кроме того, в 55 случаях препарат вводили подкожно, преимущественно в низкой дозе, применяемой для профилактики венозных тромбоемболических осложнений, что является ошибкой. Кроме того, поскольку участие в регистре РЭНОКС подразумевало переход на исполь-

зование эноксапарина после госпитализации, очевидно, что у 776 (26,7%) больных произошла смена антикоагулянта в самом начале лечения ОКСбпСТ, способная неблагоприятно сказаться на эффективности и безопасности антитромботической терапии и запрещенная современными рекомендациями [7, 8].

В большинстве случаев эноксапарин начинали вводить в стационаре. Многие особенности его применения (в частности, соотношение первого внутривенного и подкожного введения и соответствующие дозы препарата) не известны. В целом представляется, что при выборе доз (в особенности на догоспитально этапе) врачи часто ориентировались на применение фиксированных доз препарата, находившегося в их распоряжении (шприцы, содержащие 40, 60 или 80 мг эноксапарина) и не стремились обеспечить строгое соответствие вводимой дозы массе тела больного. В результате у значительной части больных дозы эноксапарина оказались существенно ниже или выше желаемой, что может иметь неблагоприятные клинические последствия [11].

Из других способов медикаментозного лечения ОКСбпСТ с начала 2000-х гг. отмечается существенный рост частоты применения бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, которая, по данным регистров РЕКОРД и РЭНОКС,

превосходит частоту применения этих ЛС в Европе на 2004 г. С другой стороны, снижается доля больных, получающих нитраты, которая теперь не отличается от европейских данных.

Частота выполнения коронарной ангиографии возросла с 1,8%, по данным Регистра ОКС, выполненного в 2000–2001 гг., до 20% в регистре РЭНОКС, однако она еще существенно меньше, чем в Европейском регистре 2004 г. Доля больных, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, также остается очень низкой (около 10%, что примерно в 3 раза реже, чем в Европе за 2004 г.). Эта отличительная черта становится особенно очевидной при учете частоты осложненного течения заболевания в стационаре – в регистре РЭНОКС новый инфаркт миокарда отмечен у 7,6% больных, выраженная ишемия миокарда возобновилась у 37,6%. Таким образом, до 40% больных в регистре РЭНОКС имели как минимум «симптоматические» показания, по крайней мере к коронарной ангиографии. При этом большинство случаев возникновения инфаркта и ишемии миокарда отмечено в первые 3 сут. лечения в стационаре (рис. 2 и 3). Кроме того, депрессии сегмента ST при госпитализации отмечались у 55,8% больных, что по современным представлениям также является показанием к достаточно срочному инвазивному лечению [7, 8]. На практике чрескожное коронарное вмешательство в первые 3 сут. пребывания в стационаре было выполнено в 6,2% случаев.

Одновременно с этим частота инвазивного лечения ОКС в российских регистрах сильно зависит от отбора лечебных учреждений. Так, по данным регистра РЕКОРД-2, в стационарах с возможностями инвазивного лечения частота коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств при ОКСбпST была существенно выше и доходила до 80,8 и 37,3% соответственно [3]. Однако очевидно, что существенно больший охват лечебных учреждений способен дать более адекватное представление о реальной доступности необходимых методов лечения широким контингентам больных.

Традиционно смертность в российских регистрах ОКСбпST (включая РЭНОКС) ниже, чем в регистрах ОКСбпST, выполненных в странах Европы. Причины этого феномена остаются невыясненными. С другой стороны, в российских регистрах ОКСбпST (включая РЭНОКС) отмечается более высокая частота возникновения новых инфарктов и возобновления ишемии миокарда в стационаре. При этом, поскольку в регистре РЭНОКС наличие некроза миокарда в большинстве случаев было подтверждено повышением уровня маркеров некроза миокарда в крови, вряд ли можно объяснить эту находку гипердиагностикой. Более вероятной причиной является отнесение к случаям инфарктов миокарда, развившихся в стационаре, больных с некрозом миокарда, послужившим причиной госпитализации, который был диагностирован не сразу, а на протяжении первых суток госпитализации.

В регистре РЭНОКС частота возобновления ишемии миокарда оказалась очень высокой, несмотря на достаточно строгие критерии диагностики (затяжные приступы, приступы в покое или при минимальной физической нагрузке, приступы с изменениями на ЭКГ). Одной из причин, помимо редкого выполнения реваскуляризации миокарда, могло стать применение сравнительно невысоких доз антиангинальных препаратов в ранние сроки госпитализации (в частности, вследствие очень медленного титрования доз из-за опасения побочных эффектов), однако данные регистра не позволяют проверить эту гипотезу.

Согласно результатам регистра РЭНОКС применение индекса стратификации риска TIMI позволяет выделить больных с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Так, при сумме баллов 5–7 по сравнению с больными с суммой баллов 0–2 в стационаре фактически в 2 раза чаще возобновлялась ишемия миокарда, развивался инфаркт миокарда и более чем в 5 раз чаще возникали острые проявления сердечной недостаточности. Характерно, что, начиная с догоспитального этапа, больные высокого

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 350 миллионов пациентов³

КЛЕКСАН®
энкоксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (энкоксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20, 40, 60, 80, 100 мг энкоксапарина натрия. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых воспалительных заболеваний, включая острую сердечную недостаточность, у декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбоза; лечение глубоких вен с тромбозом без угрозы отрыва тромба; профилактика тромбозов в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему коронарному шунтированию; лечение венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых воспалительных заболеваний, включая острую сердечную недостаточность, у декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбоза; лечение глубоких вен с тромбозом без угрозы отрыва тромба; профилактика тромбозов в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). **Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST:** лечение начинают с внутривенного болюсного введения Клексана в дозе 30 мг, а затем в пределах 15 минут проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первая 2 инъекции – максимумом по 100 мг Клексана 1). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОИКС с подъемом сегмента ST не применяется первоначальное болюсное введение Клексана® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг массы тела в течение 12 часов (первая 2 инъекции – максимумом по 75 мг Клексана 1). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST применение Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легкой и умеренной нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелой нарушении функции почек рекомендуется коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с легочной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к энкоксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; состояние и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения; угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или рассасывающая аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая энкоксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения; беременность с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушении гемостаза; тяжелой васкулите; эрозивно язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелой сахарном диабете; недавно перенесенной или планируемой хирургической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии; недавнем приеме антикоагулянтов; недавних ранах; эндокардите бактериального (остром или подостром); перикардите или перикардальном выпоте; почечной и/или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также постоянное наблюдение, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в лечебных целях. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечений. С особой осторожностью Клексан® следует назначать беременным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбозогепарин, связанной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30-50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перейти больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения риска кровотечения из спинального канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! В сочетании с салicyлатыми системного действия, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диуретиками, системными глюкокортикостероидами, тироидными и коагулолитическими, тромболитиками или антикоагулянтами, другими внутривенными препаратами возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и лактация:** Клексан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом. **Побочные эффекты:** кровотечения; боль, гематомы (в том числе забрюшинные, внутримышечные и интраокулярные) и покраснение кожных покровов, гематома и боль в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд, незначительная, преходящая бесцититная тромбоцитопения, а также обривание и бесцититная увеличение активности печеночных трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии препарата сульфата 1 мг протромбина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана 1 (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). Регистрационный номер: П № 014462/01. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

1. <http://www.aceasafite.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/dfs/ndf/index.cfm?Action=SearchDrugDetails>, Last accessed 4/03/2012. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®. Регистрационный номер: П № 014462/01. 3. http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.aspx accessed 20.12.2011. IMS 2010.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00, факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI

риска чаще получали медикаментозное лечение, рекомендованное при ОКСбпST. Очевидно, это, с одной стороны, может быть следствием более частого наличия симптоматических показаний к применению необходимых ЛС, с другой – стремления врачей обеспечить наилучшее медикаментозное лечение наиболее тяжелых больных, выявить которых по клиническим факторам, входящих в состав индекса ТММ, можно достаточно быстро. Однако предпринятых усилий оказалось явно недостаточно – клопидогрел в стационаре был назначен только каждому второму подобному больному, коронарной ангиографии подвергся каждый пятый, реваскуляризация миокарда выполнена у одного из десяти. При этом выраженная ишемия миокарда возобновилась в половине случаев. Вместе с тем, согласно современным представлениям, при высоком риске неблагоприятного течения ОКСбпST заболевания коронарная ангиография должна быть выполнена у *всех* больных в пределах первых трех суток как минимум после госпитализации [7, 8].

Ограничения проведенного изучения. Для участия в данном регистре сотрудниками фармацевтической фирмы Sanofi-Aventis были отобраны центры, в которых при поступлении в стационар используется лечение эноксапарином. Очевидно, что большое число лечебных учреждений и включенных больных, способное нивелировать многие местные и региональные различия, не может компенсировать подобное отклонение от принципов обеспечения репрезентативности, не позволяющее экстраполировать полученный результат на более широкие контингенты больных с ОКСбпST в РФ.

Отсутствие аудита не позволяет быть уверенным, что в исследование включались последовательно поступившие больные (и не было их селекции на этапе отбора в регистр) и информация, занесенная в карты регистра, строго соответствует данным первичной документации. Кроме того, часть необходимых сведений в картах регистра либо не была указана, либо противоречила другим отмеченным данным,

что ограничило возможности последующего статистического анализа, в особенности при оценке подходов к использованию антитромботических средств.

Из-за недостатка данных не удалось рассчитать значения индекса риска GRACE, который из-за большей информативности считается предпочтительным и значения которого тесно связаны с современными рекомендациями по выбору тактики ведения больного с ОКСбпST. Отсутствие сведений об уровне креатинина не позволило соотнести используемые дозы эноксапарина с выраженностью нарушения функции почек. Накопленные сведения не позволяют также проанализировать многие особенности повседневного лечения ОКСбпST. Так, не собиралась информация о дозах большинства используемых ЛС и регулярности их использования.

Заключение

В сроки проведения регистра РЭНОКС лечение ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в РФ в стационарах, использующих в повседневной практике эноксапарин, во многом не соответствовало современным представлениям о подходах к ведению больных, обеспечивающих наименьшую частоту неблагоприятных исходов. Так, отмечена недостаточная распространенность двойной антитромбоцитарной терапии, слишком редкое (и несоответствующее тяжести включенных больных) выполнение коронарной ангиографии и процедур реваскуляризации миокарда. Кроме того, выявлена высокая частота смены препаратов гепарина в процессе лечения (в основном перехода с первоначально введенного нефракционированного гепарина на эноксапарин), а в ряде случаев – существенные ошибки в выборе дозы эноксапарина, что может быть следствием недооценки необходимости достаточно строгого ее соответствия массе тела больного.

В регистре РЭНОКС, наряду с низкой смертностью в период госпитализации отмечалась

высокая частота развития инфаркта и возобновления выраженной ишемии миокарда, причем большинство указанных событий зарегистрировано в первые несколько суток пребывания в стационаре. С учетом сравнительно редкого возникновения клинически значимых кровотечений (6 пациентов, или 0,2%) очевидно, что несомненным приоритетом в изученной группе больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ является надлежащее использование современных вмешательств, направленных на предотвращение ишемических осложнений (включая адекватную антитромботическую терапию и своевременно выполненную реваскуляризацию миокарда).

Литература.

1. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов ST//Кардиология. 2003. № 43 (12). С. 16–29.
2. Явелов И.С. Лечение острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST в России (по данным регистров острых коронарных синдромов в 2000–2001 и 2003 гг.)//Сердце. 2005. № 4 (4). С. 210–213.
3. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., от имени всех участников регистров РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара//Кардиология. 2009. № 7–8. С. 4–12.
4. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., от имени всех участников регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД//Кардиология. 2012. № 10. С. 9–14.
5. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалевский П.Я., Карпов Ю.А. Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях//Кардиологический вестник. 2012. VII (XIX), № 1. С. 5–9.
6. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5 Приложение 1. Режим доступа: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_lecheniyu_ostrogo_koronarnogo_sindroma_bez_stoykogo_podema_st_na_ekg/ и <http://www.athero.ru>.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)//Eur. Heart.J. 2011; doi:10.1093/eurheartj/chr236.
8. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation//American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2012. № 60. P. 654–690.
9. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS)//Eur. Heart.J. 2002. № 23. P. 1190–1201.
10. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004//Eur. Heart.J. 2006. № 27. P. 2285–2293.
11. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al., for the CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes//JAMA. 2005. № 294. P. 3108–3116.

ЭХО АТЕРОШКОЛ¹

О. О. Шахматова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Вопрос. Имеет ли смысл создание внутривенной формы введения тикагрелора?

Ответ. Тикагрелор – прямой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, которому не требуется активации в печени, поэтому этот препарат быстрее и сильнее, чем тиенопиридины, подавляет функцию тромбоцитов. Пероральный прием нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг) приводит к быстрому и сильному ингибированию агрегации тромбоцитов. По данным специально проведенного фармакокинетического исследования, у больных стабильной стенокардией (ONSET/OFFSET) после приема тикагрелора в комбинации с 75–100 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) агрегационный ответ на добавление 20 мкг АДФ снижается через 30 мин на 41%, через час на 79%, через 2 ч на 88%. После приема 600 мг клопидогрела в комбинации с АСК соответствующие показатели составляют соответственно: 8, 23 и 38%, а после приема и АСК и плацебо не более 10–15%.

Однако в 2012 г. была опубликована работа Alexoroulos et al., которая продемонстрировала несколько неожиданные результаты: у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ни тикагрелор, ни празугрел не обеспечивали достаточного ингибирования агрегации тромбоцитов в течение первых 2 ч после приема нагрузочной дозы per os. Достаточно часто таким пациентам выполняется первичное чрезкожное коронарное вмешательство. Естественно, лечащие врачи стремятся максимально сократить время до эндоваскулярной процедуры, поэтому пациенты получают нагрузочную дозу тикагрелора за 20–30 мин до процедуры. В случае ОКС с подъемом сегмента ST этого может оказаться недостаточно: в момент вмешательства еще не достигается

максимальная степень подавления агрегации тромбоцитов. Авторы цитируемой выше работы предполагают, что фармакокинетика тикагрелора у здоровых добровольцев, стабильных пациентов и больных с ОКС без подъема сегмента ST, с одной стороны, и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, с другой стороны, может различаться. В качестве возможного механизма авторы рассматривают нарушение всасывания тикагрелора: интенсивная боль вызывает гиперактивацию симпатической нервной системы, вазоконстрикцию и нарушения перистальтики кишечника.

На сегодняшний момент, безусловно, целесообразным является проведение дополнительных фармакокинетических исследований у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. В случае подтверждения данных о недостаточном антиагрегантном ответе у самой тяжелой категории пациентов с самым высоким риском тромботических осложнений оправданным шагом будет поиск альтернативной тактики, возможно, с парентеральным введением антиагрегантов или увеличением нагрузочной дозы тикагрелора.

В настоящее время созданы два препарата, прошедших испытания II фазы: кангрелор (парентеральная форма) и элиногрел (парентеральная и таблетированная форма). При парентеральном введении этих препаратов максимального ответа удастся достичь через 15 мин. Однако в исследованиях, изучавших эти препараты (CHAMPION PCI и CHAMPION PLATFORM), не продемонстрировано преимуществ от введения кангрелора перед ЧКВ у пациентов с ОКС в сравнении со стандартной терапией. Исследования III фазы с участием элиногрела пока не окончены.

¹ О.О. Шахматова также подготовила ответы на вопросы для «Эхо атероскол» в журнале «Атеротромбоз» №1, 2013

Вопрос. В чем причины неудачи дабигатрана при наличии протезированных клапанов сердца?

Ответ. Наличие искусственного клапана сердца, особенно митрального, более «тромбогенная» ситуация, чем неклапанная мерцательная аритмия. Это было известно и ранее, и отражалось в более высоких целевых уровнях МНО на фоне приема варфарина у пациентов с механическим протезом митрального клапана (2,5–3,5).

Возможно, причиной неудачи дабигатрана является недостаточная для данной клинической ситуации доза препарата либо отличный от варфарина механизм действия.

В исследованиях на животных, в которых дабигатран сравнивался с эноксапарином, было показано, что достаточный антитромботический эффект в случае наличия искусственного аортального клапана достигался при дозе дабигатрана 20 мг/кг (!) (при этом АЧТВ увеличивалось в 2–2,5 раза).

Эффективность различных доз дабигатрана изучалась в исследовании RE-ALIGN, в котором доза дабигатрана у пациентов с протезированными клапанами варьировала от 150 до 300 мг дважды в день (коррекция дозы должна была осуществляться в соответствии с почечной функцией и степенью антикоагуляции по данным прибора Hemoclot). Предполагалось, что исследование будет продолжаться до 2018 г., однако исследование было прекращено досрочно в связи с большим числом тромбоэмболических и геморрагических осложнений в группе дабигатрана. Компания Boehringer Ingelheim – производитель дабигатрана объяснила более высокий риск тромбоэмболических осложнений тем, что использованный в исследовании алгоритм дозирования дабигатрана обеспечивал более низкие, чем предполагалось, концентрации препарата в плазме крови (целевой уровень минимальной концентрации дабигатрана 50 нг/мл был выбран на основании результатов исследования RELY). У пациентов, которым дабигатран назначался сразу после операции, в течение 4 нед.

после рандомизации концентрация дабигатрана была ниже, чем у тех же пациентов впоследствии. Низкая концентрация препарата могла быть причиной раннего образования тромботических масс на клапане. Однако тромбоэмболические события происходили и у пациентов с большей концентрацией дабигатрана, а также у пациентов, которым препарат назначали через 3 и более месяцев после операции, поэтому низкая концентрация препарата не может быть единственным достаточным объяснением этой клинической ситуации.

Есть и другие иллюстрации того, что дальнейшее увеличение дозы дабигатрана не всегда приводит к желаемому результату. Описан, например, клинический случай, когда тромбоз клапана развился на фоне повышенного в 2,5 раза АЧТВ, т.е. «лабораторная» эффективность дабигатрана не привела к желаемому клиническому эффекту. Кроме того, наращивание дозы ограничивает возрастающий риск кровотечений.

Возможно, более дробный прием дабигатрана (3 раза в день) без увеличения его суточной дозы мог бы привести к повышению минимальной концентрации и снижению пиковой концентрации, что, в свою очередь, могло бы стать основой для снижения частоты ишемических событий без увеличения числа кровотечений. Однако такой подход пока не тестировался.

Также причиной выявленных различий клинической эффективности варфарина и дабигатрана может быть разный механизм действия препаратов. В случае мерцательной аритмии тромб в основном формируется в ушке левого предсердия в условиях низкой скорости кровотока и низкого напряжения сдвига в стенке камеры сердца. Представляется, что в этих условиях генерация тромбина запускается стазом крови и эндотелиальной дисфункцией.

У пациентов с протезированным механическим клапаном выработка тромбина происходит в ответ на высвобождение из повреждаемых во время операции структур тканевого фактора.

Этот механизм частично объясняет высокий риск тромбоза в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, происходит контактная активация коагуляции (в ответ на контакт крови с искусственными материалами протеза). Чаще тромбообразование происходит на опорном кольце протеза, которое подвергается эндотелизации лишь через несколько недель после имплантации. Поскольку варфарин ингибирует оба пути активации коагуляции – и контактный (путем ингибирования образования фактора IX), и связанный с высвобождением тканевого фактора (путем ингибирования образования фактора VII), а также ингибирует образование тромбина и X фактора, общих для обоих путей свертывания, он, по-видимому, оказывается эффективнее дабигатрана, ингибирующего только тромбин. Если контактная активация интенсивна, локальный уровень тромбина так высок, что концентрация дабигатрана в плазме оказывается недостаточной для предотвращения тромбообразования.

Следует отметить, что решение о досрочном прекращении исследования RE-ALIGN не повлияло на положительный профиль польза/риск дабигатрана по уже одобренным показаниям.

Вопрос. *Какова тактика ведения пациента при имеющихся противопоказаниях к приему варфарина (например, перенесенное кровотечение); можно ли заменить этот препарат на низкомолекулярные гепарины?*

Ответ. На первом этапе необходимо найти причину кровотечения и по возможности устранить ее. В случае устранения причины геморрагического осложнения пациенту могут быть назначены пероральные антикоагулянты.

Если кровотечение произошло на фоне приема варфарина, необходимо тщательно проанализировать обстоятельства геморрагического осложнения:

- произошло ли оно на фоне повышения МНО?
- достаточно ли регулярно пациент контролировал уровень МНО?

- соблюдал ли он или наблюдающие его врачи все правила приема препарата (отмена на время инвазивных процедур, коррекция дозы при приеме ряда сопутствующих медикаментов или при некоторых клинических состояниях – лихорадке, печеночной недостаточности, гипертиреозе, постоянство диеты, ограничение употребления алкоголя и т.п.).

Если выяснится, что кровотечение было спровоцировано ошибкой со стороны пациента или врача, если есть возможность тщательно обучить пациента правилам приема антикоагулянтов, а также предупредить его о необходимости сообщать всем врачам о приеме этих препаратов, прием варфарина может быть возобновлен.

Иногда значительное колебание МНО и повышение вероятности кровотечения на фоне приема варфарина может быть связано с генетическими особенностями пациента. Выявление носительства некоторых аллельных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 может служить основанием для замены варфарина на другой антикоагулянт.

Другими предикторами нестабильности МНО является сахарный диабет, ХСН и целевой уровень МНО более 3.

Имеются указания, что регулярный прием витамина К 100–200 мкг/сут может способствовать стабилизации МНО.

Если устранить причину кровотечения невозможно либо вы не уверены, что пациент будет выполнять все правила приема АВК, в качестве альтернативных препаратов при фибрилляции предсердий могут быть назначены новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Они проще в приеме для пациента, не требуют рутинного лабораторного контроля.

При абсолютных противопоказаниях к приему любых антикоагулянтов могут быть использованы механические устройства для предотвращения тромбоэмболических осложнений: в случае ТЭЛА – кава-фильтры, в случае мерцательной аритмии – окклюзия ушка левого

предсердия (либо его прошивание при проведении операции на открытом сердце по другим показаниям). В случае тяжелой ТЭЛА при противопоказаниях к тромболитикам/антикоагулянтам может быть выполнена эмболектомия.

Наконец, есть состояния, характеризующиеся крайне высоким риском тромбоэмболических осложнений, когда терапия антикоагулянтами показана практически при любых обстоятельствах (кроме активного кровотечения) – например, имплантация искусственных клапанов сердца. Таким пациентам АВК возобновляют даже после перенесенного геморрагического инсульта.

Решая вопрос о назначении антикоагулянтов, следует тщательно оценивать соотношение рисков кровотечения и тромбоэмболических осложнений (не лишая пациентов с высоким риском инсульта антикоагулянтной защиты после малейшей кровоточивости).

Вопрос. *Что известно об устойчивости к «новым» пероральным антикоагулянтам? Следует ли ожидать развития инсульта на фоне их приема?*

Ответ. Следует разделять понятия «устойчивости, резистентности» к каким-либо препаратам и «отсутствие абсолютной эффективности» (которую еще называют «клинической резистентностью»). К сожалению, в настоящее время нет ни одного антитромботического препарата, на фоне приема которого гарантированно не развивался бы инсульт. Относится это и к «новым» антикоагулянтам (дабигатрану, ривароксабану и апиксабану). Они снижают риск развития инсульта у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией, но все же остается некоторая вероятность развития этого осложнения даже на фоне их приема (по данным клинических исследований, от 0,92% до 1,34% в год).

Что касается проблемы истинной резистентности к «новым» антикоагулянтам, то на сегодняшний день эта проблема в литературе не обозначена. Можно попробовать провести аналогию с резистентностью к варфарину, опре-

делив резистентность к «новым» антикоагулянтам как состояние отсутствия адекватной гипокоагуляции в ответ на назначение препаратов в терапевтических дозах. Наиболее частой причиной такого состояния может являться недостаточная приверженность к лечению или несоблюдение рекомендаций по приему препарата.

Также возможна т.н. «фармакокинетическая резистентность», когда в результате нарушения процессов всасывания/распределения/метаболизма/элиминации препарата может снижаться концентрация активного метаболита в крови. Например, известно, что всасывание дабигатрана в кишечнике зависит от pH и снижается при совместном приеме с ингибиторами протонного насоса, а активность ривароксабана снижается при его приеме натощак, поэтому его следует принимать во время еды. Все три препарата могут удаляться из клеток специальным транспортером (Р-гликопротеином). В результате повышение активности Р-гликопротеина снижает активность «новых» антикоагулянтов. Именно поэтому следует избегать совместного приема дабигатрана, апиксабана, ривароксабана с препаратами, увеличивающими активность этого транспортера (речь идет о карбамазепине, рифампицине, препаратах на основе зверобоя продырявленного).

Нарушать всасывание препаратов могут заболевания ЖКТ – хронический гастроэнтерит, хронический панкреатит, синдром укороченной тонкой кишки, парез кишки (в т.ч., послеоперационный) и проч. Различные диспротеинемии (в т.ч., гипо- и гиперальбуминемия) теоретически тоже могут влиять на концентрацию препаратов в крови (апиксабан на 87% связывается с белками крови, ривароксабан – до 95%). Масса тела более 100 кг ассоциируется со снижением концентрации дабигатрана и ривароксабана на 20%, более 120 кг – со снижением концентрации апиксабана на 30% (считается, что эти изменения концентрации клинически незначимы).

Метаболизм ривароксабана осуществляется такими ферментами печени, как CYP3A4, CYP2J2, апиксабана – CYP3A4/5, в меньшей

степени – изоферментами CYP1A2, 2 C8, 2 C9, 2 C19 и 2J2. Совместный прием с индукторами цитохрома CYP3A4 (например, фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации этих препаратов.

По-видимому, возможно развитие и «фармакодинамической резистентности» – ситуации, когда концентрация активного метаболита в крови нормальная, но препарат недостаточно эффективно блокирует соответствующее звено гемостаза. Например, совместный прием «новых» антикоагулянтов и высоких доз диуретиков может повысить локальную концентрацию факторов гемостаза, когда тромбина или фактора Ха будет значимо больше, чем может быть связано лекарственным препаратом. Другая ситуация с «фармакодинамической резистентностью», по-видимому, имела место при попытке назначать дабигатран у пациентов с искусственными клапанами сердца. Как известно, у этой категории больных дабигатран (в т.ч., в высокой дозе до 300 мг 2 раза в сутки) оказался менее эффективен, чем варфарин. Авторы соответствующего клинического испытания объясняют неэффективность дабигатрана значительным повышением локальной концентрации тромбина за счет активации сразу обоих основных путей запуска свертывания крови – и высвобождения большого количества тканевого фактора, и контактной активации на поверхности протеза. Если контактная активация интенсивна, локальный уровень тромбина так высок, что концентрация дабигатрана в плазме оказывается недостаточной для предотвращения тромбообразования.

Вопрос. *Как лечить тромбоз левого желудочка, осложнивший острый инфаркт миокарда?*

Ответ. Внутриполостной тромбоз левого желудочка может являться источником системной эмболии, в т.ч. – инсульта, особенно в случае негомогенного или флотирующего, склонного к фрагментации тромба. Поэтому

требуется проведение терапии антикоагулянтами. С соответствующими рекомендациями варфарин назначают на 3 мес. До достижения целевых значений МНО (2–3) следует назначить парентеральные антикоагулянты. Терапию варфарином продлевают при наличии дополнительных показаний к лечению АВК (ФП, венозные тромбозы). Перед отменой варфарина необходимо провести ЭХОКГ. Исчезновение тромба через три месяца лечения варфарином – дополнительный аргумент для прекращения лечения варфарином. В случаях организации и кальцификации небольших плоских тромбов, выстилающих аневризму ЛЖ, дальнейшее лечение варфарином также прекращают.

Вопрос. *Можно ли каким-либо образом предсказать риск геморрагических осложнений при применении рекомендованных доз дабигатрана?*

Ответ. Для оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема любого перорального антикоагулянта у больных ФП может быть использована шкала HAS-BLED, учитывающая такие предикторы кровотечений, как артериальная гипертензия, нарушение функции почек или печени, инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарств и алкоголя. Сумма баллов, равная трем и выше по шкале HAS-BLED, указывает на высокий риск кровотечений, но не является основанием для неназначения перорального антикоагулянта. В этом случае следует выбрать наиболее безопасный в отношении риска кровотечения режим антикоагулянтной терапии. В случае использования дабигатрана – это доза 110 мг два раза в день.

Кроме того, существуют еще 2 валидизированные шкалы, разработанные для пациентов с ФП – HEMORR₂-HAGES (учитывает нарушение функции печени или почек, злоупотребление алкоголем, злокачественные новообразования, возраст старше 75 лет, снижение количества или функциональной активности тромбоцитов, анемия, неконтролируемая артериальная гипертензия, генетические факторы, риск паде-



Защита от инсульта – это важно

Факторы риска: инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе, фракция выброса левого желудочка < 40%, сердечная недостаточность 2 функционального класса NYHA, возраст ≥ 75 лет, возраст ≤ 65 лет на фоне одного из следующих заболеваний: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца или артериальная гипертензия.

Следует ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата



Boehringer Ingelheim Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3, телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

Потому что ПРАДАКСА® защищает

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Высокоэффективная профилактика инсульта

На правах рекламы

ЛП-000872 от 18.10.2011

ний, инсульт в анамнезе) и ATRIA (анемия, тяжелое нарушение почечной функции (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или диализ, возраст 75 лет и старше, кровотечение в анамнезе, артериальная гипертензия).

Что касается предикторов кровотечений, выявленных индивидуально для дабигатрана, следует отметить возраст старше 75 лет, клиренс креатинина менее 50 мл/мин и совместный прием ряда лекарственных препаратов. Поскольку 80% дабигатрана этексилат экскретируется почками, нарушение их функции приводит к значительному повышению концентрации препарата в крови. Риск кровотечений усиливается при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), при тяжелом нарушении функции почек препарат назначать не следует. Кроме того, повысить концентрацию дабигатрана и, соответственно, увеличить риск кровотечений может совместный прием с ингибиторами гликопротеина Р (транспортной молекулы). Это такие препараты, как азолы (кетоконазол, интраконазол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин), иммуносупрессанты (циклоспорин, такролимус), макролиды, ингибиторы протеазы, а также амиодарон, дипиридамол, гидрокортизон, прогестерон, пропранолол, тамоксифен. Повышается риск кровотечений на фоне совместного приема дабигатрана с такими препаратами, как антиагреганты, другие антикоагулянты, тромболитики (фармакодинамическое взаимодействие).

Учитывая, что на фоне дабигатрана этексилата чаще возникают желудочно-кишечные кровотечения, чем при приеме варфарина, по-видимому, для оценки риска кровоте-

ния этой локализации следует учитывать эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящий момент и в анамнезе.

Также фактором риска кровотечения на фоне приема дабигатрана считается масса тела менее 50 кг.

Что касается самых опасных кровотечений – интракраниальных, то, согласно результатам исследования RELY, их было достоверно меньше в группах дабигатрана по сравнению с варфарином. У больных, принимавших дабигатран, на риск всех внутричерепных кровотечений оказывал влияние возраст и величина клиренса креатинина, а на риск субдуральных гематом – еще и величина дозы дабигатрана.

Вопрос. Пациент страдает стабильной стенокардией и фибрилляцией предсердий. Есть ли необходимость добавлять АСК к терапии варфарином?

Ответ. Если на фоне приема варфарина удается поддерживать целевое значение МНО (2–3), такая терапия является по меньшей мере столь же эффективной, как и прием АСК, в отношении профилактики тромботических осложнений коронарного атеросклероза (при сопоставимом риске кровотечений). Добавление АСК к варфарину неизбежно приведет к повышению риска геморрагических осложнений. Дополнительного преимущества в отношении эффективности профилактики сосудистых событий от комбинации АСК с варфарином можно ожидать у больных с мультифокальным атеросклерозом, недавно перенесенным ОКС, а также у больных с часто развивающимися обострениями ИБС на фоне терапии варфарином.

