

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№1, 2013

ISSN 2307-1109

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: 17.05.2013

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.

ЮБИЛЕЙ 2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ 9

Двенадцатимесячные результаты ЧКВ с использованием сиралимус и эверолимус покрытых стентов

Р.С. Поляков, С.А. Абугов, Г.В. Марданян, Ю.М. Саакян, М.В. Пурецкий, А.А. Пиркова, А.В. Болтенков, С.М. Наумов 9

Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы

И.В. Зотова, М.Ю. Исаева, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко, Д.А. Затеищikov 21

Роль эмболэктомии в современной стратегии лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий

А.П. Медведев, С. В. Немирова, А. В. Богуш, О. И. Демарин, И. В. Шумаков, Р. А. Исламов, О. А. Коченюк, Е. А. Баранов 33

ОБЗОРЫ 38

Новые антикоагулянты: повышение эффективности или снижение безопасности?

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов 38

«Старые» и «новые» возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

А. Л. Комаров 44

Новые пероральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота в лечении венозных тромбоэмболических осложнений

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко 53

Образование тромбина и его функции в системе гемостаза

А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева 66

Ацетилсалициловая кислота как профилактическое антитромботическое средство. Начало конца бесконечной истории?

О.В. Аверков 73

Антитромботические препараты в профилактике тромботических и тромбоэмболических осложнений после острого коронарного синдрома

И.С. Явелов 82

ЭХО АТЕРОШКОЛ 105



**Белусов
Юрий Борисович**

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

В 2012 г. исполнилось 70 лет со дня рождения Юрия Борисовича Белоусова – доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАМН, заведующего кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ).

Ю.Б. Белоусов в 1965 г. окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. С 1965 по 1967 г. работал главным врачом Ильинской участковой больницы Владимирской области.

С 1967 по 1969 г. обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, которой руководил видный клиницист, академик АМН СССР Павел Евгеньевич Лукомский. С 1970 по 1984 г. работал ассистентом, а затем доцентом на той же кафедре. Основными направлениями его научной деятельности в этот период было изучение гемостаза и тромбообразования при сердечно-сосудистых заболеваниях и возможности их коррекции с помощью антитромботических средств. Ю.Б. Белоусов одним из первых в стране использовал фибринолитики стрептокиназу и урокиназу, антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту), пентоксифиллин и гемостатические средства. За цикл научных работ в этой области он неоднократно награждался дипломами и медалями 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и ВДНХ.

В 1971 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «Функциональные свойства тромбоцитов при инфаркте миокарда». В 1983 г. Ю.Б. Белоусов обобщил большой цикл своих научных исследований в докторской диссертации «Клинико-патогенетические аспекты диссеминированной внутрисосудистой коагуляции при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения». Эти работы сразу выдвинули его в ряд видных клиницистов, занимающихся исследованиями лекарственных средств.

В 1984 г. Ю.Б. Белоусов организовал кафедру клинической фармакологии лечебного и педиатрического факультетов 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, а в 1987 г. – первый в стране курс усовершенствования врачей по клинической фармакологии, где в настоящее время проводится специализация по клинической фармакологии и последипломное обучение врачей на циклах тематического усовершенствования: «Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней», «Клиническая фармакология в кардиологии», «Клиническая фармакология в педиатрии», «Клиническая фармакокинетика», «Организация и проведение клинических испытаний лекарственных средств», «Фармакоэкономика», «Фармаконадзор».

С 1984 г. по настоящее время Ю.Б. Белоусов активно занимается разработкой актуальных аспектов клинической фармакологии различных лекарственных средств и рациональной фармакотерапии. Ю.Б. Белоусовым проведены фундаментальные исследования рецепторного аппарата при бронхиальной астме у взрослых и детей, внедрены в практическое здравоохранение фармакокинетические и фармакодинамические подходы к применению пролонгированных теофиллинов, в т. ч. отечественных, и других бронходилататоров. Им успешно проводится изучение сравнительной эффективности и безопасности современных кардиоваскулярных средств, антибиотиков и препаратов других классов. Под руководством Ю.Б. Белоусова проводятся фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, что позволяет разрабатывать эффективные и экономически обоснованные схемы лечения больных артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, пневмонией и др. Ю.Б. Белоусов – один из создателей и активных участников внедрения формулярной системы и фармаконадзора в России, которая способствует рациональному использованию лекарственных препаратов и повышению качества лечения больных разного профиля.

В 1990-е гг. Ю.Б. Белоусовым создана лаборатория фармакокинетических исследований, где в течение многих лет проводится изучение биоэквивалентности лекарственных средств, а также терапевтический лекарственный мониторинг противосудорожных препаратов и других препаратов, который имеет важное практическое значение для индивидуализации и повышения качества фармакотерапии.

Ю.Б. Белоусов – автор более 300 печатных работ, в т. ч. первого в стране учебника и руководства для врачей по клинической фармакологии, а также двух изобретений. Под редакцией Ю.Б. Белоусова и при его непосредственном участии опубликован ряд монографий, множество руководств для врачей, справочников, сборников научных трудов, пособий и методических рекомендаций. Под его руководством защищено 9 докторских и 48 кандидатских диссертаций.

Ю.Б. Белоусов активно сочетает научную работу с общественной: был главным клиническим фармакологом Министерства здравоохранения РФ, зампреда Фармакологического комитета Министерства здравоохранения РФ, председателем Межведомственного совета по антибиотической политике. В настоящее время он является президентом Российского общества клинических исследователей, вице-президентом Российского общества фармакоэкономических исследований, вице-президентом Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Ю.Б. Белоусов – один из основателей Российского национального конгресса «Человек и лекарство», был вице-президентом конгресса 15 созывов. В 2008 г. Юрий Борисович возобновил работу Национального конгресса терапевтов.

Ю.Б. Белоусов – один из инициаторов создания (и многие годы – один из главных редакторов) Федерального руководства по использованию лекарственных средств, призванного дать широкому кругу практикующих

врачей наиболее важную информацию о доступных в настоящее время фармацевтических препаратах и основных особенностях их клинического применения. Это ежегодно обновляемое справочное издание, созданное усилиями большого числа отечественных ученых и ведущих специалистов в различных областях современной медицинской науки и практики, выдержало уже 14 изданий и востребовано практикующими врачами самых разных специальностей.

Ю.Б. Белоусов – инициатор создания и генеральный директор Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), организованного в 2004 г. по инициативе Всероссийского научного общества кардиологов, Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. В состав НОАТ входят известные кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и биохимики – специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи. С момента основания силами членов НОАТ ежегодно проводится более 20 образовательных школ для практикующих врачей и семинаров в различных регионах страны. С 2008 г. издается журнал «Атеротромбоз», организован интернет-сайт (www.noat.ru). Экспертами НОАТ и Российского кардиологического общества созданы рекомендации для практических врачей по диагностике и лечению стабильных проявлений атеротромбоза, утвержденные съездом кардиологов РФ, эксперты НОАТ активно участвуют в создании национальных рекомендаций по проблеме острых коронарных синдромов, фибрилляции предсердий, венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. С 2011 г. НОАТ является ассоциированным членом Российского кардиологического общества.

Ю.Б. Белоусов – председатель редакционного совета серии руководств для врачей «Рациональная фармакотерапия» (выпущено 17 томов), главный редактор медицинских журналов «Фарматека», «Качественная клиническая практика», «Клиническая фармакокинетика», «Клиническая эпилептология».

Его неутомимая энергия и активная работа в различных областях организации и управления здравоохранением вносит существенный вклад в повышение эффективности медицинской помощи, улучшение лекарственного обеспечения и рациональное использование лекарственных средств.



**Грацианский
Николай Андреевич**

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

В 2012 г. исполнилось 70 лет со дня рождения Николая Андреевича Грацианского – известного российского ученого-кардиолога, доктора медицинских наук, профессора, руководителя лаборатории клинической кардиологии и Центра атеросклероза ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» (НИИ ФХМ) ФМБА России.

В 1959–1965 гг. Н.А. Грацианский учился во 2-м Московском медицинском институте (сейчас Российский национальный исследовательский медицинский университет – РНИМУ) им. Н.И. Пирогова. Уже в студенческие годы он проявил склонность к научной работе, занимаясь в студенческом научном кружке на кафедре госпитальной терапии № 1, возглавляемой крупнейшим советским терапевтом и кардиологом Павлом Евгеньевичем Лукомским. На кафедре П.Е. Лукомского Николай Андреевич окончил клиническую ординатуру (1965–1967 гг.), аспирантуру (1967–1970 гг.), работал в должности ассистента (1970–1977 гг.), сформировался как врач, научный работник и преподаватель. Здесь определилось основное направление его научных интересов – изучение периода обострения коронарной болезни сердца (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии). В 1970 г. Н.А. Грацианский защитил кандидатскую диссертацию «Лечение шока при инфаркте миокарда».

С 1977 по 1989 г. Н.А. Грацианский работал во Всесоюзном кардиологическом научном центре (ВКНЦ) РАМН, первоначально в должности старшего научного сотрудника отделения неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии, затем заведующего отделением ишемической болезни сердца НИИ профилактической кардиологии и ведущего научного сотрудника отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию «Клинические, ангиографические и гемодинамические характеристики нестабильной стенокардии и некоторые методы ее лечения».

Н.А. Грацианский известен как активный участник внедрения в отечественной медицине ряда инвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы у больных как с обострением, так и со стабильным течением коронарной болезни сердца (измерение центрального венозного давления, зондирование правых и левых отделов сердца, длительное измерение давления в легочной артерии и определение сердечного выброса методами разведения красителей и термодилуции у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, определение показателей гемодинамики инвазивными методами во время физической нагрузки, в т. ч. и для выявления ранних стадий сердечной недостаточности, применение тестов с эргометрином во время коронарной ангиографии для оценки склонности коронарных артерий к спазму, длительное зондирование коронарного

синуса для изучения некоторых показателей метаболизма миокарда при его спонтанной ишемии), а также при некоторых других состояниях (биопсия миокарда, зондирование легочной артерии и определение параметров гемодинамики во время физической нагрузки).

Одной из первых в СССР группа, объединенная Н.А. Грацианским (В.В. Кухарчук, В.П. Мазаев), выполнила ангиопластику коронарной артерии. В 1980 г. он осуществил механическую перфорацию окклюзированной коронарной артерии при инфаркте миокарда.

В работах по изучению патогенеза и методов лечения кардиогенного шока Н.А. Грацианским дано обоснование целесообразности гемодинамического контроля проводимой терапии, установлен ряд новых патогенетических фактов, в частности, продемонстрировано наличие гиповолемии у части больных. Николай Андреевич был участником группы, внедрявшей внутриаортальную баллонную контрпульсацию в качестве метода лечения этого типа шока. В работах по нестабильной стенокардии выявлено разнообразие ангиографической картины с большой долей однососудистых поражений, дана характеристика основных методов лечения, установлена неэффективность фибринолитической терапии (что было практически важно, т.к. в то время этот метод активно пропагандировался). С помощью повторных эргометрических тестов была продемонстрирована роль проходящего коронарного спазма в происхождении «нестабильности» у многих больных. В исследовании с применением ангиографического контроля Н.А. Грацианский показал, что спазм умеренно стенозированной коронарной артерии в ряде случаев является причиной возникновения крупноочагового инфаркта миокарда.

Н.А. Грацианский был инициатором, организатором и участником работы в первом в СССР (во всяком случае, в области кардиологии) международном рандомизированном клиническом испытании, выполненном с применением двойного слепого метода (простагландин Е1 при стабильной стенокардии, 1982–1984 гг.).

С 1989 г. Н.А. Грацианский возглавил лабораторию клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Министерства здравоохранения РФ (сейчас ФМБА России), где были продолжены уже проводимые и начаты новые работы.

Тесно связанным с предшествовавшими исследованиями коронарного спазма было изучение содержания простаноидов и активности тромбоцитов в крови из коронарного синуса во время индуцированной и спонтанной ишемии миокарда. Установлено, что именно спонтанная ишемия ассоциировалась с активацией тромбоцитов и снижением уровня метаболитов простаглицина.

Под его руководством проведено экспериментальное и клиническое изучение диет, обогащенных ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами. Показано, что потребление такой диеты замедляло формирование экспериментальной тромботической окклюзии коронарной артерии. Продemonстрировано и положительное действие обогащения питания

омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами на профиль липидов крови и гемостаз у больных коронарной болезнью сердца.

Начатое еще в НИИ профилактической кардиологии длительное наблюдение за больными впервые возникшей стенокардией выявило высокую частоту клинических ремиссий у этих больных. Повторные ангиографические исследования коронарных артерий позволили установить возможные механизмы возникновения ремиссий, в частности и спонтанную регрессию стенозов.

В последние годы основным направлением деятельности лаборатории и в области острых коронарных синдромов было изучение гемостаза, применения антитромбоцитарных средств и статинов. Н. А. Грацианский был инициатором исследования эффектов ранней терапии статинами при острых коронарных синдромах. Проведенные работы явились одним из обоснований широкого внедрения этого метода лечения в клиническую практику.

Под его руководством осуществлялась оценка новых методов выявления некроза миокарда. В частности, была продемонстрирована возможность ранней диагностики инфаркта миокарда с помощью определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и показана прогностическая значимость повышения этого показателя как при инфаркте миокарда, так и при нестабильной стенокардии.

В работах по изучению различных аспектов variability сердечного ритма и рефлекторных сердечно-сосудистых тестов продемонстрировано прогностическое значение их результатов у больных, перенесших инфаркт миокарда.

В течение практически всего периода деятельности лаборатории клинической кардиологии под руководством Н. А. Грацианского осуществлялось и продолжает осуществляться обследование и наблюдение членов семей лиц с «преждевременной» коронарной болезнью сердца. Проведенная работа позволила охарактеризовать родительские и собственные факторы риска атеросклероза у детей лиц, «преждевременно» заболевших коронарной болезнью сердца.

В последние годы Н. А. Грацианский был инициатором организации независимых регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2, которые были осуществлены в 2008–2011 гг. под руководством и при участии сотрудников возглавляемой им лаборатории. Регистры выявили ряд особенностей медицинской помощи при острых коронарных синдромах в России и позволили определить пути ее совершенствования.

Н. А. Грацианский – автор более 300 научных трудов в области острых коронарных синдромов и клинических проблем атеросклероза, включая монографию «Острый коронарный синдром» и ряд глав в руководствах по кардиологии. Его труды опубликованы в отечественных и зарубежных журналах, доложены на российских и международных конференциях. Он продолжает вести активную научно-организационную и преподавательскую работу. Под его руководством защищено 19 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Н.А. Грацианский проявляет активный интерес к поиску перспективных научных кадров: создал студенческий научный кружок в ВКНЦ, с момента организации является сопредседателем жюри конкурсов молодых ученых-кардиологов на ежегодных конгрессах «Человек и лекарство» и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Н.А. Грацианский организовал и возглавлял рабочую группу ВНОК, в 2001 г. подготовившую первые рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST. Он избран председателем московского отделения Национального общества по атеросклерозу, активно участвовал в деятельности Национального общества по атеротромбозу и Московского кардиологического общества.

На протяжении многих лет Н.А. Грацианский входит в состав редколлегии журнала «Кардиология», с момента основания журнала «Атеротромбоз» является его главным редактором.

Н.А. Грацианский уделяет большое внимание популяризации достижений современной кардиологии, выступает на различных российских конференциях с образовательными докладами и лекциями, пропагандируя принципы медицины, основанной на доказанном. В 2002 г. им создан интернет-сайт (www.athero.ru), где анализируются новейшие факты и обсуждаются злободневные вопросы не только кардиологии, но и методологии получения научных знаний в медицине.

Редакционная коллегия, сотрудники журнала «Атеротромбоз», члены Национального общества по атеротромбозу и благодарные ученики сердечно поздравляют Юрия Борисовича Белоусова и Николая Андреевича Грацианского с юбилеем и желают им здоровья, хорошего настроения и энергии для многочисленных начинаний, очень важных для всего медицинского сообщества.

ДВЕНАДЦАТИМЕСЯЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧКВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИРОЛИМУС И ЭВЕРОЛИМУС ПОКРЫТЫХ СТЕНТОВ

Р.С. Поляков, С.А. Абугов, Г.В. Марджанян, Ю.М. Саакян, М.В. Пурецкий, А.А. Пиркова, А.В. Болтенков, С.М. Наумов
ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, ГБОУ ДПО РМАПО

Стенты с лекарственным покрытием (СЛП) широко применяются в чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). СЛП по сравнению со стентами без лекарственного покрытия значительно снизили необходимость в повторной реваскуляризации благодаря снижению частоты рестенозов [1, 23, 25, 40].

Несмотря на кардинальное улучшение результатов ЧКВ с использованием СЛП, замедленная эндотелизация при имплантации СЛП увеличивает срок, в течение которого возможно развитие осложнений, в т.ч. тромбоза стента, считающегося наиболее грозным осложнением ЧКВ. Необходимо отметить, что первое поколение СЛП ассоциировалось с увеличением частоты поздних и очень поздних тромбозов [3, 10, 20]. СЛП следующего поколения были разработаны не только с целью повышения эффективности (еще большего снижения частоты повторных реваскуляризации и рестенозов), но и снижения риска развития тромбозов стентов и ассоциированных с ним инфарктов миокарда и летальных случаев [29, 39]. Существует множество клинических исследований, сравнивающих стенты с различными лекарственными покрытиями. Однако необходимо отметить, что стент первого поколения, покрытый лекарственным веществом сиролимус, является самым эффективным и безопасным стентом, у стента Cypher прослежены отдаленные (в т.ч. и 10-летние) результаты [5, 7, 8, 24, 28]. Стент второго поколения, покрытый лекарственным

веществом эверолимусом, также показал свою эффективность и безопасность. Большинство клинических исследований проводилось с паклитаксел покрытыми стентами. В этих исследованиях результаты ЧКВ с использованием ЭПС оказались лучше результатов ЧКВ с использованием паклитаксел покрытых стентов [23, 36, 41, 43]. Исследований, сравнивающих результаты ЧКВ с использованием сиролимус и эверолимус покрытых стентов, ограниченное количество и результаты их противоречивы [2, 19, 26]. Исходя из того, что эффективность имплантации СЛП превосходит эффективность паклитаксел покрытых стентов [14, 33, 45] и стентов, покрытых зотаролимусом [13, 30, 37], уместно определить, какое из лекарственных покрытий – сиролимус или эверолимус обеспечивает наибольшую эффективность и безопасность ЧКВ.

Учитывая вышесказанное, в ФГБУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» РАМН была выполнена настоящая работа, основной целью которой явилось изучение влияния лекарственного покрытия стента на результаты ЧКВ.

Задачами данного исследования были:

- изучить и сравнить клиническую **эффективность** ЧКВ у пациентов с ИБС при использовании сиролимус и эверолимус покрытых стентов по данным двенадцатимесячного периода наблюдения;
- изучить и сравнить **безопасность** КС у пациентов с ИБС при использовании сиролимус и эверолимус покрытых стентов по данным 12-месячного периода наблюдения.

Материалы и методы

В исследование были включены 386 пациентов со стабильной стенокардией напряжения 3–4 ФК. В зависимости от типа лекарственного покрытия имплантируемого стента пациенты были поделены на 2 группы. В группу I ретро- и проспективно был включен 191 пациент, всем пациентам этой группы были имплантированы стенты с лекарственным покрытием эверолимус (Promus Element Boston Scientific, Xience Abbott Vascular). В контрольную группу II были включены 195 пациентов, всем пациентам этой группы были имплантированы стенты с лекарственным покрытием сиролимус (семейство Cypher, Cordis, Johnson and Johnson). Контрольная группа формировалась ретроспективно, чтобы полностью соответствовать группе I по основным клиническим и ангиографическим характеристикам (возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, протяженности поражения

коронарных артерий и локализации поражения в коронарных артериях и т. д.) (табл. 1).

Критерии включения:

- стабильная стенокардия напряжения 3–4 ФК по CCS;
- наличие гемодинамически выраженного (70% и более) стеноза коронарной артерии в системе ПМЖА, ОА или ПКА;
- непосредственный клинически и ангиографически положительный результат ЧКВ.

Критерии исключения:

- гемодинамически значимое (более 50%) поражение незащищенного ствола левой коронарной артерии;
- невозможность приема двойной антиагрегантной терапии;
- АКШ или ЧКВ в анамнезе;
- инсулинопотребный сахарный диабет.

Стандартный объем клинико-инструментальных и лабораторных исследований включал в себя физикальное, инструментальное

Таблица 1.

Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование.

	I группа ЭПС n = 191	II группа СПС n = 195	P
Возраст, годы	67,8 ± 5,2	67,4 ± 4,3	p = 0,41
Фракция выброса ЛЖ, %	52,9 ± 4,1	53,1 ± 5,2	p = 0,67
Сахарный диабет 2 типа	54 (28,3%)	58 (29,7%)	p = 0,75
Дислипидемия	185 (100%)	199 (100%)	p = 1,0
Курящие	65 (34,0%)	62 (31,8%)	p = 0,64
Гипертоническая болезнь	175 (91,6%)	184 (94,4%)	p = 0,84
Инфаркт миокарда в анамнезе	79 (41,4%)	80 (41,0%)	p = 0,94
Мужской пол, %	134 (70,2%)	150 (76,9%)	p = 0,13
Целевая артерия:			
ПНА	93 (48,6%)	95 (48,7%)	p = 0,99
ОА	38 (19,9%)	36 (18,5%)	p = 0,72
ПКА	60 (31,4%)	64 (32,8%)	p = 0,76
Бифуркационное стентирование, всего	23 (12,0%)	25 (12,8)	p = 0,93
1 стент	18 (9,4%)	19 (9,7%)	p = 0,92
2 стента	5 (2,6%)	6 (3,1%)	p = 0,78
Хроническая тотальная окклюзия	22 (11,5%)	23 (11,8%)	p = 0,93
Средняя длина стента в расчете на 1 пациента	26,6 ± 7,1 мм	25,7 ± 7,2 мм	p = 0,21
Диаметр стентированного сегмента	2,90 ± 0,42 мм	2,92 ± 0,46 мм	p = 0,65
Syntax score	18,5 ± 6,8	17,5 ± 5,5	p = 0,11

и лабораторное обследования согласно протоколу, принятому в ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» РАМН [1].

Под положительным ангиографическим результатом ЧКВ понимали отсутствие или наличие <10% остаточного стеноза, кровотоков TIMI III и отсутствие любых типов диссекций в стентированной артерии.

Под непосредственным положительным **клиническим результатом** ЧКВ понимали полное исчезновение стенокардии (или уменьшение как минимум на два функциональных класса) и объективных признаков ишемии миокарда, а также отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в госпитальном периоде.

Под госпитальным периодом наблюдения подразумевали время пребывания больного в клинике со дня проведения ЧКВ и до дня выписки.

Под **отдаленной клинической эффективностью** коронарного стентирования понимали сохранение достигнутого клинического эффекта и «свободу» от повторных реваскуляризации в ранее стентированном сегменте.

Под **клинической безопасностью** ЧКВ в отдаленном периоде наблюдения понимали отсутствие развития ОИМ и летальных исходов.

Под конечной точкой нашего исследования выбран комбинированный показатель безопасности и эффективности – частота развития неблагоприятных клинических событий (НКС) в течение 12 месяцев.

Под **неблагоприятным клиническим событием (НКС)** подразумевали смерть пациента, развитие нефатального инфаркта миокарда и клинически показанную реваскуляризацию целевого поражения в течение 12 месяцев.

Диагноз инфаркта миокарда после ЧКВ выставлялся согласно принятому 3-му универсальному определению инфаркта миокарда [17].

Реваскуляризация целевого поражения (РЦП) – повторное выполнение ЧКВ или АКШ ввиду возникновения рестеноза целевого поражения в сочетании с объективными признаками ишемии миокарда в покое или во время стресс-теста.

Под целевым поражением понимали участок артерии с имплантированным стентом плюс 5 мм по проксимальному и дистальному краям стента.

Тромбоз стента оценивался согласно принятой в настоящее время классификации ARC [6].

Под прогрессией атеросклеротического процесса подразумевали возникновение гемодинамически значимого стеноза в ранее неизменном сегменте коронарной артерии или увеличение степени выраженности ранее выявленных стенозов.

Отдаленные результаты исследования оценивали при амбулаторном обследовании больных, по данным телефонного опроса, а также при повторной госпитализации. Пациентов, повторная реваскуляризация которых проводилась не в РНЦХ им. Б. В. Петровского, просили предоставить диск с записью КАГ или повторного вмешательства (в случае ЧКВ).

Результаты исследования оценивались по 3 контрольным точкам: 1 месяц, 6 и 12 месяцев после ЧКВ.

Результаты исследования

Из 386 пациентов, включенных в исследование, 12-месячному наблюдению подверглись все пациенты (100%). Для оценки **клинической эффективности** лекарственного покрытия установленных стентов рассматривали частоту повторных вмешательств на ранее стентированном сегменте.

Через 30 дней наблюдения (*табл. 2*) после коронарного стентирования в 1 группе (ЭПС) повторных реваскуляризации на целевом поражении не отмечено. Во второй группе (СПС) повторная реваскуляризация на ранее стентированном сегменте потребовалась 2 (1%) пациентам. Разница между группами статистически недостоверна, $p = 1,0$.

К 6-му месяцу наблюдения (*табл. 3*) повторное вмешательство на целевом поражении было выполнено 2 (1,0%) пациентам из I группы и 5 (2,6%) пациентам контрольной группы, $p = 0,45$.

К 12-му месяцу наблюдения (табл. 4) повторные реваскуляризации на целевом поражении были выполнены у 7 пациентов (3,7%) группы I и у 14 (7,2%) пациентов контрольной группы, $p = 0,19$. В обеих группах по три пациента подверглись повторной реваскуляризации, связанной с прогрессией атеросклероза (рис. 1).

Безопасность коронарного стентирования оценивалась исходя из частоты развития острых инфарктов миокарда (ОИМ) и летальных исходов.

К 1-му месяцу наблюдения динамика развития ОИМ в группах была следующая: 1 (0,5%) пациент из первой группы перенес инфаркт миокарда, в контрольной группе зарегистрировано 2 (1,0%) случая развития ОИМ. Необходимо отметить, что все инфаркты миокарда были без зубца Q. Достоверной разницы между группами не получено, $p = 1,0$.

К 6-му месяцу наблюдения общее количество ОИМ в группе эверолимус покрытых стентов составило 2 (1,0%) случая. Во второй группе – 4 (2,1%), $p = 1,0$.

К 12-му месяцу количество пациентов с ОИМ в группе I возросло до 3 (1,6%), во второй группе – до 7 (3,6%), $p = 0,34$ (рис. 2). Обращает на себя внимание меньшая частота Q-образующего инфаркта миокарда в группе ЭПС (0,5%), в то время как в группе сиролимус покрытых стентов – 2,1%, однако данная разница статистически недостоверна, $p = 0,37$.

Летальных исходов по данным 1-го месяца наблюдения в обеих группах не отмечалось. К 6-му месяцу в обеих группах зарегистрировано по 2 летальных случая (1,0%). К 12-му месяцу в первой группе количество летальных исходов не изменилось (1,0%). В контрольной группе количество смертельных исходов возросло до 3 (1,5%), $p = 1,0$. Кардиальная смерть в первой группе зарегистрирована у 1 (0,5%) пациента, в контрольной группе – у двоих (1,0%), $p = 1,0$ (рис. 3).

При оценке конечной точки нашего исследования – частоты развития неблагоприятных клинических событий (НКС – комбинация смерти, нефатального инфаркта миокарда и клини-

чески показанной реваскуляризации целевого поражения в течение 12 месяцев) – отмечена следующая динамика:

В течение 1 месяца НКС наблюдались у 1 (0,5%) пациента в группе эверолимус покрытых стентов и у 4 (2,1%) пациентов в группе сиролимус покрытых стентов, $p = 0,37$.

Через 6 месяцев НКС зарегистрированы у 6 (3,1%) пациентов I группы и 11 (5,6%) пациентов контрольной группы, $p = 0,34$.

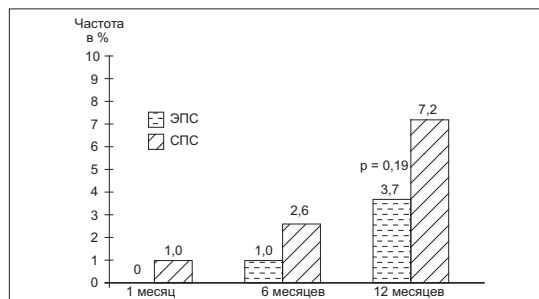


Рисунок 1. Повторная реваскуляризация на целевом поражении при использовании эверолимус (ЭПС) и сиролимус (СПС) покрытых стентов по данным 12-месячного наблюдения

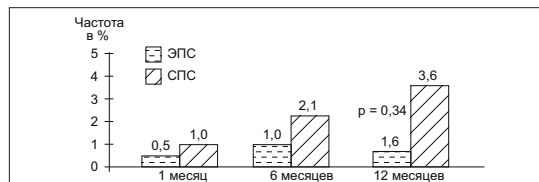


Рисунок 2. Частота острого инфаркта миокарда при использовании эверолимус (ЭПС) и сиролимус (СПС) покрытых стентов по данным 12-месячного наблюдения

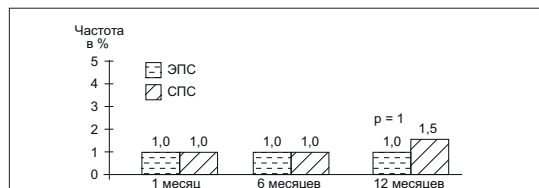


Рисунок 3. Частота летальных исходов при использовании эверолимус (ЭПС) и сиролимус (СПС) покрытых стентов по данным 12-месячного наблюдения

Таблица 2.

30-дневные результаты коронарной ангиопластики

	Группа I, ЭПС n = 191	Группа II, СПС n = 195	P
Смертность общая	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Смертность кардиальная	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Общее количество ОИМ	1 (0,5%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Q-ИМ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Не Q-ИМ	1 (0,5%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств на целевом поражении	0 (0,0%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств, связанных с прогрессией атеросклероза	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0
Неблагоприятные клинические события	1 (0,5%)	4 (2,1%)	p = 0,37
Тромбозы стента: подтвержденные, наиболее вероятные	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p = 1,0

Таблица 3.

6-месячные результаты коронарной ангиопластики

	Группа I, ЭПС n = 191	Группа II, СПС n = 195	P
Смертность общая	2 (1,0%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Смертность кардиальная	1 (0,5%)	1 (0,5%)	p = 1,0
Общее количество ОИМ	2 (1,0%)	4 (2,1%)	p = 1,0
Q-ИМ	0 (0,0%)	3 (1,5%)	p = 0,68
Не Q-ИМ	2 (1,0%)	1 (0,5%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств на целевом поражении	2 (1,0%)	5 (2,6%)	p = 0,45
Частота повторных вмешательств, связанных с прогрессией атеросклероза	2 (1,0%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Неблагоприятные клинические события	6 (3,1%)	11 (5,6%)	p = 0,34
Тромбозы стента: подтвержденные, наиболее вероятные, возможные	1 (0,5%)	4 (2,1%)	p = 0,37

Таблица 4.

12-месячные результаты коронарной ангиопластики

	Группа I, ЭПС n = 191	Группа II, СПС n = 195	P
Смертность общая	2 (1,0%)	3 (1,5%)	p = 1,0
Смертность кардиальная	1 (0,5%)	2 (1,0%)	p = 1,0
Общее количество ОИМ	3 (1,6%)	7 (3,6%)	p = 0,34
Q-ИМ	1 (0,5%)	4 (2,1%)	p = 0,37
Не Q-ИМ	2 (1,0%)	3 (1,5%)	p = 1,0
Частота повторных вмешательств на целевом поражении	7 (3,7%)	14 (7,2%)	p = 0,19
Частота повторных вмешательств, связанных с прогрессией атеросклероза	3 (1,6%)	3 (1,5%)	p = 1,0
Неблагоприятные клинические события	11 (5,8%)	24 (12,3%)	p = 0,04
Тромбозы стента: подтвержденные, наиболее вероятные, возможные	2 (1,0%)	6 (3,1%)	p = 0,28

К 12-му месяцу наблюдения НКС развились у 11 (5,8%) пациентов группы ЭПС и у 24 (12,3%) пациентов группы СПС (относительный риск [ОР] 0,47; 95% границы доверительного интервала [ДИ] 0,0068–0,12; $p = 0,04$) (рис. 4).

По показателю тромбоза стентов (подтвержденных, наиболее вероятных, возможных) по данным 12-месячного наблюдения отмечена тенденция к снижению данного показателя в группе эверолимус покрытых стентов, однако данная разница статистически недостоверна 2 (1,0%) против 6 (3,1%), $p = 0,28$ (рис. 5).

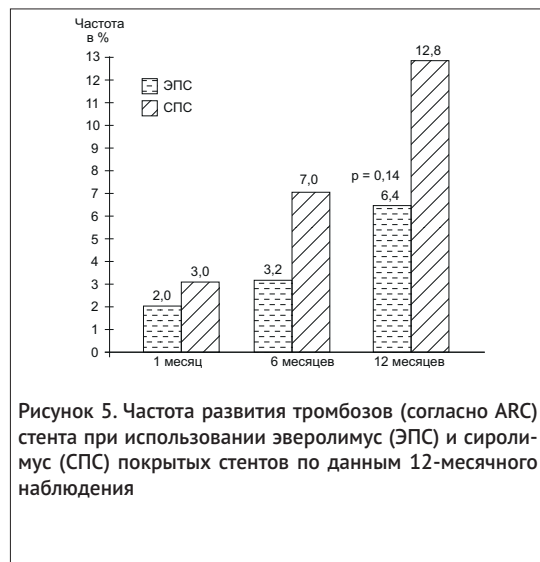
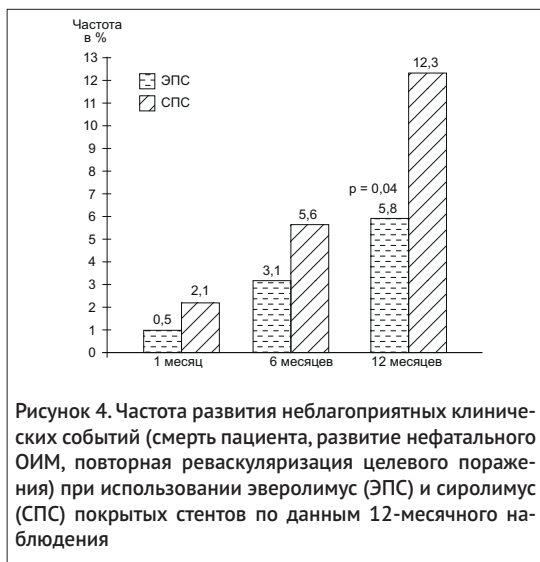
Обсуждение полученных результатов

Изобретение стентов с лекарственным покрытием знаменовало собой огромный скачок в интервенционной кардиологии. Эффективность и безопасность стентов, покрытых сиролимусом, была неоднократно продемонстрирована в контролируемых клинических исследованиях и крупных метаанализах [23, 25, 31, 32, 38].

С накоплением опыта и клинических наблюдений выделили две основные проблемы, связанные с использованием СЛП. Первая – проблема поздних и очень поздних тромбозов стентов, вторая – проблема рестенозирования

стентированного сегмента (хотя и радикально уменьшившаяся по сравнению с стентами без лекарственного покрытия). В дальнейшем стали появляться стенты с новыми видами лекарственного покрытия (паклитаксел, зотаролимус, такролимус и др.), призванные улучшить результаты коронарного стентирования, уменьшить необходимость в повторных реваскуляризациях, снизить количество тромбозов и ассоциированных с ними инфарктов миокарда и летальных исходов. Однако необходимо отметить, что результаты стентирования сиролимус покрытыми стентами в большинстве исследований превосходили результаты паклитаксел, такролимус, зотаролимус покрытых стентов [13, 14, 30, 23, 37, 40, 45].

Эверолимус покрытые стенты – это стенты второго поколения, состоящие из кобальт-хромовой (семейство Xience), платино-хромовой (семейство Promus) платформ, биосовместимого полимерного покрытия и лекарственного вещества эверолимус. Постепенно эверолимус покрытые стенты получили широкое распространение, чему способствовали рандомизированные исследования, показавшие преимущество эверолимус покрытых стентов над стентами с другими лекарственными покрытиями (пакли-



такселем [23, 36, 42, 43], зотаролимузом [12, 27]). Исследований, сравнивающих эффективность и безопасность ЧКВ с использованием эверолиму и сиролиму покрытых стентов, немного, при этом результаты их противоречивы. В одних исследованиях сообщается о достоверном улучшении результатов ЧКВ благодаря использованию стентов нового поколения, в других достоверной разницы не отмечается [2, 19, 26]. Для выяснения влияния различных лекарственных покрытий стентов на результаты ЧКВ предпринято настоящее исследование.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность коронарного стентирования с использованием стентов, покрытых эверолимузом, не уступают таковым при использовании сиролиму покрытых стентов. Более того, при оценке частоты развития неблагоприятных клинических событий получено достоверное снижение в группе эверолиму покрытых стентов 5,8 против 12,3%, ($p=0,04$). Полученный результат, по-видимому, связан с низкой частотой повторной реваскуляризации целевого поражения (3,7 против 7,2%; $p = 0,19$) и развития инфарктов миокарда (1,6 против 3,6%; $p = 0,34$) в группе эверолиму покрытых стентов. Также обращает на себя внимание меньшая частота Q-образующего инфаркта миокарда в группе эверолиму покрытых стентов – 0,5 против 2,1% в контрольной группе, $p = 0,37$, а также меньшая частота тромбоза стента по данным 12-месячного наблюдения 1,0% в группе ЭПС против 3,1% в группе СПС, $p = 0,28$. Однако данные различия не удовлетворяют критериям достоверности.

Низкая частота повторных реваскуляризации и тромбозов стентов может быть связана с лекарственным покрытием стентов.

Лекарственное покрытие сиролиму и эверолиму являются производными рапамицина – ингибитора mTOR (*mammalian target of rapamycin*, «мишень рапамицина у млекопитающих»). Рапамицин – антибиотик, иммунодепрессант, применяемый для борьбы с отторжением пересаженных органов и тканей, особенно почек.

Название рапамицин происходит от искомого названия острова Пасхи – «Рапа-Нуи». Рапамицин является продуктом бактерий вида *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы с этого острова. Изначально планировалось использовать его в качестве противогрибкового средства, однако в ходе исследований выявились его иммунодепрессивные и антипролиферативные свойства. Несмотря на сходство химической формулы, сиролиму и эверолиму имеют различия. Являясь производным сиролиму, эверолиму более гидрофильный, чем сиролиму [34]. Кроме того, необходимо отметить, что доза эверолиму в покрытии стента меньше, чем сиролиму (88 vs 150 мкг), скорость высвобождения лекарственного вещества также отличается. Стенты имеют разную платформу, так, ЭПС используют платформу на основе кобальт-хромового или платино-хромового сплавов с толщиной балки 81 мкм и более биосовместимым полимером толщиной 7,6 мкм, напротив, СПС имеют платформу из стали, с толщиной балок 140 мкм и полимерным покрытием 12,6 мкм. Анализируя вышеперечисленные факторы, в настоящее время трудно сказать, какой из них или их комбинаций обуславливают механизм уменьшения рестенозов и тромбозов стентов.

В настоящее время известен целый ряд других факторов, увеличивающих вероятность тромбоза стента [44]. Это пациент-ассоциированные факторы: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сахарный диабет, почечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, нерегулярный прием двойной антиагрегантной терапии, резистентность к клопидогрелю и др. Факторы, связанные с поражением: длина поражения/стентированного сегмента, диаметр артерии/стента, сложные поражения (бифуркационные поражения, хронические тотальные окклюзии) и др. Процедурные факторы: недораскрытие стента, неполная аппозиция (прилегание) стента, пенетрация стента в некротическое ядро подлежащей бляшки и др.

Из всех перечисленных факторов самым грозным предиктором развития тромбоза стента

та в течение 12 месяцев является несоблюдение рекомендаций по приему двойной антиагрегантной терапии. Необходимо отметить, что до настоящего времени не установлены оптимальные сроки терапии клопидогрелом. По последним клиническим рекомендациям после имплантации СЛП прием клопидогрела необходим в течение 1 года. Исследование CURRENT-OASIS 7 [21] показало снижение комбинированной конечной точки в группе с двойной дозировкой клопидогрела (у пациентов с острым коронарным синдромом) (количество случаев летального исхода в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфаркта миокарда, инсульта) на 15% ($p = 0,036$). Также выявлена достоверная разница по количеству подтвержденных тромбозов стентов. Причем этот эффект не сопровождался увеличением частоты крупных кровотечений по классификации группы TIMI, внутричерепных, фатальных кровотечений и кровотечений, связанных с операциями коронарного шунтирования. В настоящее время в клиническую практику введен новый антиагрегант – тикагрелор, который в отличие от клопидогрела обратимо связывается с рецепторами P2Y₁₂. Однако препарат на данный момент одобрен к применению у больных с острым коронарным синдромом, но, вероятно, в скором времени мы получим данные и у пациентов с плановыми ЧКВ. Результаты исследования PLATO свидетельствовали о том, что прием тикагрелора по сравнению со стандартной терапией клопидогрелом приводит к статистически значимому снижению частоты развития тромбоза стента смерти от сосудистой причины, ИМ и инсульта без увеличения риска всех массивных кровотечений в течение 12 месяцев.

Вопрос длительности приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) после ЧКВ до сих пор вызывает дискуссии. Ряд авторов считает целесообразным пожизненный прием двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ. Однако в последнее время все больше появляются данные, свидетельствующие об отсутствии пользы приема ДААТ более 12 месяцев. Одной из при-

чин развития поздних и очень поздних тромбозов стента с лекарственным покрытием является более длительная их эндотелизация по сравнению с непокрытыми стентами [16]. В 2012 г. появлялись данные, свидетельствующие о том, что стент, покрытый эверолимусом, подвергается эндотелизации в течение 3 месяцев, что позволяет отменять двойную антиагрегантную терапию по истечении этого времени без риска тромбоза стента [22]. Возможно, ранней эндотелизацией объясняются результаты немногочисленных исследований, показывающих достоверное снижение тромбозов стентов и частоты развития инфаркта миокарда в группе пациентов с эверолимус покрытыми стентами по сравнению с сиролимус покрытыми стентами [9, 18, 19].

В настоящее время обладаем данными аутопсии, демонстрирующими более выраженную эндотелизацию через 14 дней после имплантации эверолимус покрытых стентов по сравнению с другими лекарственными покрытиями [11].

Оценивая факторы, связанные с поражением коронарных артерий, необходимо отметить, что общее количество ЧКВ бифуркационных поражений составляло 12 и 12,8% в группах ЭПС и СПС соответственно, хроническая тотальная окклюзия была у 11,5% в группе ЭПС и 11,8% пациентов в контрольной группе. Если учесть, что пациенты с сахарным диабетом составляли 28,3 и 29,7% в группах ЭПС и СПС соответственно, то очевидно, что примерно половина пациентов настоящего исследования имела высокий риск развития рестенозов и тромбозов стентов.

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что показатели эффективности и безопасности коронарного стентирования с использованием эверолимус и сиролимус покрытых стентов достоверно не отличаются по данным 12-месячного наблюдения: нет достоверной разницы по частоте повторных реваскуляризации целевого поражения, инфаркта миокарда, летальных исходов. Однако частота развития неблагоприятных клинических событий (комбинированного показателя смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически

показанной реваскуляризации целевого поражения) достоверно ниже при использовании стентов с лекарственным веществом эверолимус по сравнению с СПС по данным 12-месячного периода наблюдения.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность и безопасность ЧКВ с использованием ЭПС у больных ИБС не отличается от результатов ЧКВ с использованием сиролимус покрытых стентов по данным 12-месячного периода наблюдения.

2. Стенты, покрытые эверолимусом, достоверно снижают частоту развития неблагоприятных клинических событий (комбинация смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически показанной реваскуляризации целевого поражения) по данным 12-месячного периода наблюдения.

Литература

1. *Р.С. Поляков, Ю.М. Саакян, А.Г. Билич, М.В. Пурецкий, В.М. Сысоев, С.А. Абугов.* Пятилетние результаты коронарной ангиопластики с использованием стентов с лекарственным покрытием: клиническая эффективность и безопасность. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 4: 15–20.
2. *Antoinette de Waha, Salvatore Cassese, Robert Byrne, Tomohisa Tada, lamin king, Adnan Kastrati, and Albert Schoemig.* Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents a meta-analysis of randomized trials J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: E1507.
3. *Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P., Abbate A., Fusaro M., Burzotta F., Testa L., Sbeiban I., Sangiorgi G.* A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006; 27: 2667–2674.
4. *Byrne R.A.* Two-year outcomes after everolimus- or sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease in the ISAR TEST 4 Trial. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 24, 2010; Washington, DC.
5. *Caixeta A, Leon M.B, Lansky A.J, Nikolsky E, Aoki J, Moses J.W., Schofer J., Morice M.C., Schampaert E., Kirtane A.J, Popma J.J., Parise H., Faby M., Mebran R.* 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. J. Am. Coll. Cardiol. 2009 Sep. 1; 54 (10): 894–902.
6. *Cutlip D.* et al. ARC definitions of stent thrombosis. Circulation. 2007; 115: 2344–2351.
7. *Fajadet J., Morice M.C., Bode C., Barragan P., Serruys P.W., Wijns W., Constantini C.R., Guermontprez J.L., Eltchaninoff H., Blanchard D., Bartorelli A., Laarman G.J., Perin M., Sousa J.E., Schuler G., Molnar F., Guagliumi G., Colombo A, Ban Hayashi E., Wülfert E.* Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. Circulation. 2005 Mar 1; 111 (8): 1040–4.
8. *J. Eduardo Sousa, MD, PhD; J. Ribamar Costa, Jr, MD; Alexandre Abizaid, MD, PhD* 10-Year Follow-Up of the First Cypher Stent Implanted in Human An Invasive Evaluation With Angiography, Intravascular Ultrasound, and Optical Coherence Tomography J. Am. Coll. Cardiol Intv. 2010; 3 (5): 556–558.
9. *Jensen L.O., Thyssen P., Hansen H.S., Christiansen E.H., Tilsted H.H., Krusell L.R., Villadsen A.B., Junker A., Hansen K.N., Kaltoft A., Maeng M., Pedersen K.E., Kristensen S.D.* et. al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV).
10. *Joner M, Finn A.V, Farb A, Mont E.K, Kolodgie F.D, Ladich E., Kutys R., Skorija K., Gold H.K., Virmani R.* Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 193–202.
11. *Joner M, Nakazawa G, Finn A.V.* et al. Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (5): 333–42.
12. *Juan A. Herrador MD, Juan C. Fernandez MD, Manuel Guzman MD, Victor Aragon MD.* Comparison

of zotarolimus- versus everolimus-eluting stents in the treatment of coronary bifurcation lesions Catheterization and Cardiovascular Interventions Volume 78, Issue 7, pages 1086–1092, 1 December 2011.

13. *Kandzari D.E., Leon M.B., Popma J.J.* et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2440–7.

14. *Kastrati A, Dibra A, Eberle S.* et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294 (7): 819–25.

15. *Kedbi E., Joesoef K.S., McFadden E.* et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice. *Lancet* 2010; 375: 201–9.

16. *Kereiakes D.J., Choo J.K., Young J.J., Broderick T.M.* Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med.* 2004; 5: 9–15.

17. *Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White:* the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567.

18. *Lorenz Räber, Michael Magro, Giulio G. Stefanini, Bindu Kalesan, Ron T. van Domburg, Yoshinobu Onuma, Peter Wenaweser, Joost Daemen, Bernhard Meier, Peter Juni, Patrick W. Serruys, Stephan Windecker.* Very Late Coronary Stent Thrombosis of a Newer Generation Everolimus-Eluting Stent Compared with Early Generation Drug-Eluting Stents: A Prospective Cohort Study. *CIRCULATION* *AHA*, 1, 2012.

19. *Lorenz Räber, Peter Juni, Eveline Nüesch, Bindu Kalesan, Peter Wenaweser, Aris Moschovitis, Ahmed A. Khabtab, Maryam Bablo, Mario Togni, Stéphane Cook, Rolf Vogel, Christian Seiler, Bernhard Meier, Stephan Windecker.* Long-Term Comparison of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents for Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 57, № 21, 2011, 2143–2151.

20. *McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinmaird T., Suddath W.O., Weissman N.J., Torguson R., Kent K.M., Pichard A.D., Saitler L.F., Waksman R., Serruys P.W.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004; 364: 1519–1521.

21. *Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S., Diaz R., Eikelboom J.W., Fox K.A., Granger C.B., Jolly S., Joyner C.D., Rupprecht H.J., Widimsky P., Afzal R., Pogue J., Yusuf S.* CURRENT-OASIS 7 Investigators *N Engl J Med.* 2010 Sep 2; 363 (10): 930–42.

22. *Meier P., Lansky A.J.* Optimal duration of clopidogrel therapy: the shorter the longer? *EurHeart J.* 2012 Nov 7.

23. *Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1773–1780.

24. *Morice M.C., Serruys P.W., Barragan P., Bode C., Van Es G.A., Stoll H.P., Snead D., Mauri L., Cutlip D.E., Sousa E.* et al. Long-Term Clinical Outcomes With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Five-Year Results of the RAVEL Trial *Journal of the American College of Cardiology* October 2007 volume 50, issue 14 pp 1299–1304.

25. *Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C., Caputo R.P., Kereiakes D.J., Williams D.O., Teirstein P.S., Jaeger J.L., Kuntz R.E.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315–1323.

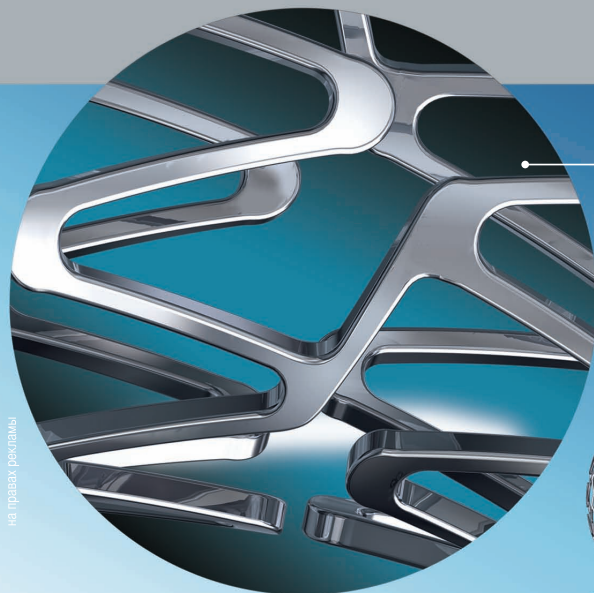
26. *Onuma Y., Kukreja N., Piazza N.* et al. The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 269–76.

27. *Damman P., MD, Abdel-Wahab M., MD, Möllmann H., MD, Richardt G., MD, Chevalier B., MD, Barragan P., MD, Tijssen J.G.P., PhD, Underwood P., MD, Hamm C.W., MD.* Comparison of Twelve-Month Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention With Everolimus-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting or Sirolimus-

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Pt Cr

стентов, выделяющих лекарственное вещество ЭВЕРОЛИМУС



на правах рекламы

PROMUS Element™

Доказанная эффективность и безопасность по результатам долгосрочных клинических наблюдений:

- частота обусловленной ишемией повторной реваскуляризации в зоне целевого поражения 3,5%*
- частота тромбоза стента 0,7%*

* Результаты 3-летнего наблюдения в рандомизированном исследовании PLATINUM. Ian T. Meredith AM. «Three-Year Results of the PLATINUM Randomized Trial Comparing Platinum Chromium PROMUS Element and Cobalt Chromium PROMUS/CIENCE V Everolimus-Eluting Stents». ACC Scientific Session 2013



SYNERGY™

Новое поколение стентов с лекарственным покрытием. Биodeградируемый ультратонкий аблюминальный слой полимера, содержащего эверолимус. Возможное уменьшение времени эндотелизации стента и сокращение сроков двойной антиагрегантной терапии

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, офис 40.
Тел. +7 495 935 8471. Факс +7 495 935 8472. www.cardiomedics.ru

Boston
Scientific

Advancing science for life™

Eluting Stents From the PROENCY (PROMus ENdeavor CYpher) Registry J INVASIVE CARDIOL 2012; 24 (10): 495–502

28. *Pilar Jiménez-Quevedo*1, *Manel Sabaté*, *Dominick J. Angiolillo*, *Fernando Alfonso*, *Rosana Hernández-Antolín*, *Marcelo SanMartín* et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with *de novo* coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial European Heart Journal (2007) 28, 1946–1952/

29. *Räber L.*, *Windecker S.* Current status of drug-eluting stents. Cardiovasc Ther 2010 Mar 27 [E-pub ahead of print].

30. *Rasmussen K.*, *Maeng M.*, *Kaltoft A.* et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care Lancet 375: 1090–9.

31. *Schampaert E.*, *Cohen E.A.*, *Schlüter M.* et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long *de novo* lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1110

32. *Schofer J.*, *Schlüter M.*, *Gersblich A.H.* et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (ESIRIUS). Lancet 2003; 362: 1093–9.

33. *Schomig A.*, *Dibra A.*, *Windecker S.* et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1373–80.

34. *Sedrani R.*, *Cottens S.*, *Kallen J.* et al. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. Transplant Proc 1998; 30 (5): 2192–4.

35. *Serruys P.W.*, *Kutryk M.J.B.*, *Ong A.T.L.* Coronary-artery stents. N Engl J Med. 2006; 354: 483–495.

36. *Serruys P.W.*, *Ruygrok P.*, *Neuzner J.* et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent. EuroIntervention 2006; 2: 286–94.

37. *Sethi A.*, *Babekar A.*, *Bhuriya R.*, *Bajaj A.*, *Singh P.P.*, *Arora R.*, *Khosla S.* Zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting

stents for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. Arch Cardiovasc Dis. 2012 Nov; 105 (11): 544–56.

38. *Sousa J.E.*, *Costa M.A.*, *Abizaid A.* et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. Circulation 2001; 103: 192–5.

39. *Sripal Bangalore*, MD, MHA; *Sunil Kumar*, MD; *Mario Fusaro*, MD; *Nicholas Amoroso*, MD; *Michael J. Attubato*, MD; *Frederick Feit*, MD; *Deepak L. Bhatt*, MD, MPH; *James Slater*, MD. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents A Mixed-Treatment comparison Analysis of 117762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. Circulation June 12, 2012.; 125: 2873–2891.

40. *Stettler C.*, *Wandel S.*, *Allemann S.* et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis Lancet 2007; 370: 937–48.

41. *Stone G.W.*, *Ellis S.G.*, *Cox D.A.*, *Hermiller J.*, *O'Shaughnessy C.*, *Mann J.T.*, *Turco M.*, *Caputo R.*, *Bergin P.*, *Greenberg J.*, *Popma J.J.*, *Russell M.E.* for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 350: 221–231.

42. *Stone G.W.*, *Midei M.*, *Newman W.* et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. JAMA 2008; 299: 1903–13.

43. *Stone G.W.*, *Rizvi A.*, *Newman W.* et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med 362: 1663–74.

44. *Lüscher T.F.*, *Steffel J.*, *Eberli F.R.*, *Joner M.*, *Nakazawa G.*, *Tanner F.C.*, *Virmani R.* Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. Circulation. 2007; 115: 1051–1058.

45. *Windecker S.*, *Remondino A.*, *Eberli F.R.* et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med 2005; 353 (7): 653–62.

ОЦЕНКА РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.В. Зотова^{1,2}, М.Ю. Исаева², М.Н. Алехин¹, Б.А. Сидоренко¹, Д.А. Затейщиков^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий» ФМБА России,

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы»

Мерцательная аритмия (МА) значительно ухудшает качество и продолжительность жизни больных из-за возможного развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Около 20% всех ишемических инсультов является осложнением МА [1]. Частота развития ишемических инсультов при МА неревматической этиологии у больных, не получающих антитромботической терапии, составляет в среднем 4,5% в год, что как минимум в два раза выше, чем у больных без МА. Кроме того, следует иметь в виду, что кроме тех эмболий, которые имеют четкие клинические проявления, происходит значительное количество бессимптомных эпизодов, о частоте которых мы можем лишь догадываться. В большинстве случаев источником тромбоэмболии служит левое предсердие (ЛП). По данным международных регистров, частота обнаружения тромбов в ЛП при МА колеблется около 10% (8–16%) [2]. Более 90% тромбов локализованы в ушке ЛП (УЛП) [3]. Проблема визуализации источника тромбоэмболии при МА широко обсуждается, однако до настоящего времени изучена недостаточно. Так, возможность безопасного выполнения процедуры восстановления синусового ритма под контролем чреспищеводного эхокардиографического исследования (ЧПЭхоКГ), несмотря на кажущуюся общепризнанность, была проверена лишь в одном исследовании, в которое вошли больные, имевшие относительно невысокий риск ТЭО. Недооценивается и частота тромбоза УЛП. Так, нами при обследовании 114 больных,

поступивших в Городскую клиническую больницу № 51 г. Москвы по поводу МА, продолжавшейся к моменту поступления более 48 часов [4], единственным критерием отбора которых была возможность проведения ЧПЭхоКГ и планируемая кардиоверсия. Тромб УЛП обнаружен у 25% больных, что существенно выше, чем частота обнаружения тромбов в ушке ЛП в других исследованиях. Иначе говоря, реальная частота обнаружения тромба и, возможно, развития ТЭО у госпитализированных больных может быть значительно больше, чем принято считать на основании данных международных регистров. Абсолютная частота инсультов значимо (до 25 раз) различается между отдельными группами больных с МА. У молодых больных с идиопатической МА частота инсультов составляет всего 0,5% в год, а у пожилых пациентов с инсультом в анамнезе достигает 12%. Назначение антитромботических препаратов позволяет значительно снизить риск развития ТЭО. Наиболее эффективными препаратами являются антикоагулянты. По данным многочисленных исследований, назначение антикоагулянтов позволяет уменьшить относительный риск развития ТЭО у больных с МА в среднем на 62%, в то время как прием антиагрегантных препаратов снижает риск развития ТЭО только на 22% [5]. Как и применение многих других профилактических средств, антитромботическое лечение основано на балансе между пользой от предотвращенных тромбоэмболий и риском осложнений в виде кровотечений.

Именно поэтому ключевым вопросом является выделение больных, имеющих высокий риск развития ТЭО. В настоящее время подходы к расчету тромбоэмболического риска базируются исключительно на оценке клинических факторов, различные комбинации которых используются в стратификационных шкалах. Наиболее популярны две таких шкалы – CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. Несомненным их преимуществом является простота использования, а несомненным недостатком – недооценка риска развития ТЭО у целого ряда больных.

Шкалы для оценки риска развития ТЭО

Главная проблема существующих шкал произрастает из ключевого принципа их построения – простоты применения. С одной стороны, действительно, лишь небольшое число факторов определяет риск эмболий. Однако, и это особенно важно у больных, риск которых оценивается как невысокий, существует большое число других оснований, ведущих таких больных к тромбоэмболиям. Это ярко проявилось при использовании шкалы CHADS₂. Анализ группы промежуточного и низкого риска привел к созданию новой стратификационной схемы-шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1).

Включение в нее дополнительных факторов дало возможность дифференцировать риск ТЭО, выделив группу больных, которых можно

вообще оставить без антитромботического лечения (включая назначение ацетилсалициловой кислоты). Предсказательная ценность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc сопоставлена в целом ряде крупных национальных регистров. Например, по данным Датского популяционного регистра по МА (n = 73538), коэффициент корреляции между реальным и расчетным риском развития ТЭО составил 0,81 для шкалы CHADS₂ и 0,89 для шкалы CHA₂DS₂-VASc [6], Шведский регистр (n = 79844) – 0,66 для CHADS₂ и всего 0,67 для CHA₂DS₂-VASc [7]. В нашей стране инициировано несколько регистров, в которых, вероятно, будет проведена валидация этой шкалы, однако до настоящего времени эти данные отсутствуют.

Выявление гендерных различий риска ТЭО дает основание предполагать, что для мужчин и женщин следует разрабатывать разные стратификационные схемы. Дискутируется вопрос о целесообразности назначения антитромботических препаратов женщинам моложе 65 лет с изолированной формой МА, т. е. имеющим риск по шкале CHA₂DS₂-VASc = 1. Попыткой ответа на этот вопрос явился анализ данных Шведского национального регистра выписанных из стационара больных, проведенный Friberg и соавт. [8]. Риск развития ТЭО был выше у женщин во всех возрастных категориях, однако у лиц моложе 65 лет различия были не значимы и не достигали статистической достоверности – 0,7% у женщин по сравнению

Таблица 1.
Шкала CHA₂DS₂-VASc (модифицированная бирмингемская схема 2009 г.)

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертония	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет	1
Предшествующий инсульт, транзиторная ишемическая атака или эпизоды тромбоэмболий	2
Сосудистые заболевания – инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Таблица 2.

Параметры гемостаза у больных с тромбом УЛП и без тромба (собственные данные)

Показатель	Нет тромба, n = 69	Тромбоз УЛП, n = 23	P
Фибриноген	2,4 ± 0,21	2,6 ± 0,35	нд
Антитромбин III	83,3 ± 2,53	73,5 ± 4,14	0,027
D-димер	199,7 ± 19,51	287,7 ± 41,94	0,048
ИАП-1	3,5 ± 0,36	2,1 ± 0,41	0,025
Антиплазмин	101,8 ± 6,52	86,2 ± 7,22	нд
Протеин С	110,2 ± 5,35	95,8 ± 7,93	0,033

с 0,5% у мужчин ($p = 0,09$). Таким образом, женщинам до 65 лет, не имеющим других факторов риска, назначение антитромботических препаратов, по-видимому, нецелесообразно.

Другие факторы риска

В современные шкалы стратификации не включен целый ряд дополнительных факторов риска, например длительность МА, параметры системы гемостаза, структурные и функциональные особенности, генетические предикторы. Использование этих факторов может быть оправдано в целом ряде спорных клинических случаев (особенно в случае отнесения больного к группе низкого риска ТЭО).

Возможные лабораторные маркеры высокого риска тромбообразования и развития ТЭО при МА

Причины и клиническое значение повышения или снижения уровней того или иного маркера до сих пор не расшифрованы. Прямое измерение концентрации факторов свертывания при МА с целью прогнозирования тромбоэмболического риска в практике не используется. Тем не менее выявление маркеров внутрисердечного тромбоза при МА может, вероятно, помочь в комплексной оценке риска развития ТЭО.

Фибрин-мономер. В работе Н. Окуяма и соавт. [9] установлена ассоциация между повышением уровня фибрин-мономера с тром-

бозом ушка ЛП (независимо от наличия или отсутствия МА).

D-димер. В ряде работ выявлена связь между наличием тромба в ушке ЛП и высоким уровнем D-димера. Эти наблюдения подтвердились и нами при обследовании 114 больных с персистирующей формой МА. Была выявлена независимая ассоциация уровня D-димера с наличием тромба в ушке ЛП [10]. Уровень D-димера менее 1,15 мкг/мл может служить маркером отсутствия тромба в ушке ЛП при МА (прогностическая ценность отрицательного результата 97%). У больных с уровнем D-димера более 1,15 мкг/мл тромб ушка ЛП выявлялся в 21,8% случаев, а при уровне менее 1,15 мкг/мл – только в 3% [11]. Противоречивые результаты получены в работе S. Sugiura и соавт. [12]: у 19 из 23 больных с тромбозом ушка ЛП на фоне МА уровень D-димера не превышал 0,5 мкг/мл.

ИАП-1. Считается, что постоянная форма МА сопровождается повышением уровня ИАП-1. Повышенный уровень ИАП-1 связан с замедленной резорбцией тромба в ушке ЛП на фоне терапии варфарином, связь уровня ИАП-1 с образованием тромба оказалась недостоверной [13]. Таким образом, повышенный уровень ИАП-1, возможно, является фактором, способствующим тромбообразованию в ушке ЛП при МА. Однако каким образом меняется уровень ИАП-1 на фоне сформировавшегося тромба, в настоящее время не совсем ясно.

Изучая гемостазиологические маркеры тромбоза ушка ЛП, мы получили довольно

неожиданные результаты [10]. Оказалось, что низкий уровень ИАП-1 ассоциирован с наличием тромба в ушке ЛП при МА. В исследование включено 92 больных (58 мужчин и 34 женщины), имевших МА длительностью более 48 часов. Средний возраст – 61,3 года, средняя длительность МА к моменту обследования составила 115 дней. Исследование параметров системы гемостаза проводилось до начала терапии антикоагулянтами. Определялись уровни фибриногена и D-димера, активности антитромбина III, протеина С, ИАП-1 и α 2-антиплазмина. Тромбоз ушка ЛП был выявлен у 23 больных (25%). В группе тромбоза достоверно ниже оказались уровни антитромбина III, ИАП-1 и протеина С, а уровень D-димера оказался достоверно выше (табл. 3). По данным многофакторного анализа, факторами, независимо связанными

с наличием тромба в ушке ЛП, оказались только уровни ИАП-1 (OR 0,51, 0,276–0,936, 95%, $p = 0,03$) и D-димера (OR 1,01, 1,001–1,014, 95%, $p = 0,026$). «Предикторные» уровни D-димера и ИАП-1 не удалось выявить, что возможно связано с небольшим числом наблюдений.

Выявленное снижение уровня ИАП-1 у больных с тромбом в ушке ЛП, вероятно, указывает на то, что формирование тромба является следствием своеобразного истощения факторов фибринолиза, и, соответственно, сопровождается повышенным потреблением ИАП-1. Это согласуется с результатами, полученными V. Roldan и соавт., согласно которым у больных кардиоэмболическим инсультом по сравнению с атеротромботическим уровень ИАП-1 снижен; возможно, это связано с формированием тромба в ушке ЛП [14]. Наши данные могут свидетель-

Таблица 3.

Связь полиморфных маркеров генов системы гемостаза с тромбозом ушка ЛП или ТЭО при МА

Исследование	Число больных	Параметр сравнения	Полиморфный маркер	Результат
М. Gokse и соавт. [23]	105	Тромб ушка ЛП	Лейденская мутация (фактор V)	Связи с тромбозом ушка ЛП не выявлено
Е. Hatzinikolaou-Kotsakou и соавт. [24]	72	Активация системы гемостаза	Лейденская мутация (фактор V) Маркер G20210A гена протромбина	Частота лейденской мутации и аллеля 20210A у больных с МА достоверно выше, чем при синусовом ритме
W. Feinberg и соавт. [25]	1531	ТЭО (инсульт и периферические эмболии)	Лейденская мутация (фактор V)	Связи с риском развития инсульта и периферических эмболий не выявлено
Е. Berge и соавт. [26]	849	Ишемический инсульт	Лейденская мутация (фактор V) Маркер G20210A гена протромбина Маркер C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы Маркер T1565C гена гликопротеида IIIa	Изученные полиморфизмы не связаны с риском развития инсульта при МА
А. Go и соавт. [27]	13559	Ишемический инсульт	Лейденская мутация (фактор V)	Связи с риском развития инсульта не выявлено
D. Poli и соавт. [28]	672	Церебральные и периферические эмболии	Маркер G20210A гена протромбина	Связи с риском развития эмболических осложнений не выявлено
А. Carter и соавт. [29]	942	Риск развития ишемического инсульта и смертность от инсульта	Маркер Thr312Ala гена фибриногена	Наличие аллеля 312Ala существенно увеличивало смертность от инсульта у больных с МА

Примечание. МА – мерцательная аритмия; ТЭО – тромбоемболические осложнения; ЛП – левое предсердие.

ствовать в пользу предположения, что тромбоз ушка ЛП, который удастся зарегистрировать с помощью современных ультразвуковых методов, – скорее следствие несостоятельности или относительного истощения системы фибринолиза. Если гипотеза верна, то воздействие на эту систему может в будущем стать дополнительной целью лечения больных МА.

Фактор Виллебранда (ФВБ). Повышение уровня ФВБ в плазме увеличивает риск развития ТЭО при МА [15]. Установлено, что уровень ФВБ достоверно выше при наличии участков адгезии тромбоцитов на эндокарде или тромба в ушке ЛП [16]. В крупном исследовании Roldan и соавт. изучено влияние уровня ФВБ на риск развития ТЭО у 829 больных, которые длительно (по меньшей мере 6 месяцев) получали непрямые антикоагулянты в стабильной дозе [17]. Установлено, что повышение уровня ФВБ $\geq 22,1$ МЕ/л является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Авторами показано, что добавление ФВБ в шкалу CHADS₂ позволяет повысить ее предсказательную ценность. Больные с промежуточным риском четко делились на две подгруппы. В первой подгруппе (уровень ФВБ $< 22,1$ МЕ/л) риск тромбоэмболий составлял 2,2%, во второй (уровень ФВБ $\geq 22,1$ МЕ/л) – 8%.

Липопротеид (а). Повышение уровня липопротеида (а) отмечено у больных с постоянной формой МА и наличием тромбов в ЛП. Пороговый уровень липопротеида (а) более 30 мг% служит независимым предиктором как наличия тромба в ушке ЛП, так и развития ТЭО [18, 19].

Установлена ассоциация между повышением уровней *тропонина I* и *N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)* с риском развития тромбоэмболий при МА. Использование этих маркеров позволяло повысить предсказательную ценность шкалы CHADS₂ [20].

При оценке влияния уровня NT-proBNP на риск тромботических осложнений при МА может возникнуть одна сложность, которая связана со сроками возникновения аритмии. Известно, что сразу после начала аритмии уровень NT-proBNP значительно повышается, достигая максимума через 24–36 часов, а затем снижается, даже если синусовый ритм не был восстановлен [21]. Подобная закономерность установлена для больных без признаков сердечной недостаточности. Таким образом, если NT-proBNP определен непосредственно в первые 24–36 часов после начала МА, повышенный уровень данного маркера скорее будет свидетельствовать об отсутствии тромба в ЛП и о низком риске тромбоэмболий [22].

Генетические аспекты повышенного риска тромбообразования и ТЭО при МА

Данный вопрос изучен явно недостаточно, в *таблице 4* суммированы некоторые данные, касающиеся связи генетических особенностей факторов гемостаза с тромбозом ушка ЛП или с ТЭО при МА.

Результаты нашей работы демонстрируют важную роль фактора V в развитии тромбоза ЛП [30]. Среди 53 больных (33 мужчины и 20 женщин) с длительностью МА более 48 часов (максимальная длительность МА – 90 дней) изучена ассоциация полиморфных маркеров генов системы гемостаза – фактора свертывания V (маркер *C (-426)T* и лейденская мутация), гена β -цепи фибриногена (маркер *G (-455)A*) и гена ИАП-1 (маркер *4G (-675)5G*).

В *таблице 4* представлено распределение частот изученных полиморфных маркеров генов системы гемостаза в зависимости от наличия тромба в ЛП. Наличие гомозиготного носительства полиморфного маркера *-426 T* фактора V оказалось достоверно связано с наличием тромбоза (27,3 против 4,8%, $p = 0,025$). Различия в распределении других изученных полиморфных маркеров оказались недостоверны.

Таблица 4.

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров генов системы гемостаза в зависимости от наличия тромба в ЛП (собственные данные)

	Нет тромба	Тромбоз ушка ЛП	P
Полиморфный маркер G-455A гена фибриногена			
Генотипы	N = 41	N = 11	
GG	26 (63,4%)	7 (63,6%)	
GA	13 (31,7%)	3 (27,3%)	нд
AA	2 (4,9%)	1 (9,1%)	
GG+GA/AA	39 (95,1%)/2 (4,9%)	10 (90,9%)/1 (9,1%)	нд
GG/GA+AA	26 (63,4%)/15 (36,6%)	7 (63,6%)/4 (36,4%)	нд
Полиморфный маркер C-426T гена фактора 5			
Генотипы	N = 41	N = 11	
CC	22 (53,7%)	6 (54,5%)	
CT	17 (41,5%)	2 (18,2%)	0,055
TT	2 (4,8%)	3 (27,3%)	
CC/CT+TT	22 (53,7%)/19 (42,3%)	6 (54,5%)/5 (45,5%)	нд
CC+CT/TT	39 (95,2%)/2 (4,8%)	8 (72,7%)/3 (27,3%)	0,025
Полиморфный маркер G1691 A гена фактора 5			
Генотипы	N = 42	N = 11	
GG	40 (95,2%)	11 (%)	
AG	2 (4,8%)	0 (0%)	нд
Полиморфный маркер 4G (-675)5G гена ИАП-1			
Генотипы	N = 42	N=11	
4G4G	8 (19%)	2 (18,2%)	
4G5G	22 (52,4%)	7 (63,6%)	нд
5G5G	12 (28,6%)	2 (18,2%)	
4G4G+4G5G/5G5G	30 (71,4%)/12 (28,6%)	9 (71,8%)/2 (18,2%)	нд
4G4G/4G5G+5G5G	8 (19%)/34 (81%)	2 (18,2%)/9 (71,8%)	нд

Примечание. ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

При многофакторном анализе выявлены следующие независимые факторы риска тромбоза ушка ЛП: ИБС (ОШ 15,1 при 95% ДИ от 1,16 до 196,54; $p = 0,039$), генотип *TT* полиморфного маркера *C-426T* (ОШ 51,2 при 95% ДИ от 1,88 до 1396,39; $p = 0,02$) и уменьшение максимальной скорости изгнания крови из ушка ЛП менее 20 см/с (ОШ 29,17 при 95% ДИ от 2,32 до 366,85; $p = 0,009$). Низкая распространенность лейденской мутации в изученной группе (как и в целом в российской популяции) не позволила выявить достоверных различий.

Независимая связь между гомозиготным носительством полиморфного маркера *C-426T*

гена фактора V и наличием тромба в ушке ЛП обнаружена нами впервые. Ранее мы выявили связь гомозиготного носительства полиморфного маркера *C-426T* с атеротромбозом [31]. Изученный маркер расположен в промоторной области и, следовательно, может влиять на уровень экспрессии гена. Возможно, изменение именно скорости синтеза кодируемого белка, а не его структуры, может играть значимую роль в патогенезе тромбообразования в ушке ЛП у больных с МА. По-видимому, сегодня уже достаточно данных для того, чтобы обсуждать воздействие на фактор V как одну из возможных целей антитромботической терапии.

Структурные и функциональные факторы риска ТЭО

Снижение систолической функции левого желудочка, тромбоз, спонтанное контрастирование или снижение скорости кровотока в ушке ЛП, а также атеросклеротические бляшки в грудной аорте у больных МА из группы высокого риска повышают частоту ТЭО. В меньшей степени на риск тромбоэмболий влияют передне-задний размер ЛП и кальциноз клапанов.

Ушко ЛП вариабельно по форме, объему и количеству долек. До настоящего момента не получено убедительных доказательств связи строения ушка с тромбозом, однако имеются косвенные свидетельства. Di Biase и соавт. описали 4 основных морфологических типа УЛП – «крыло цыпленка», «цветная капуста», «кактус» и «вымпел», установив, что минимальный риск развития ТЭО отмечался у больных с ушком типа «крыло цыпленка» [32].

В связи с появлением доступных методов визуализации (МРТ с отсроченным контрастированием) активно изучается фиброз левого предсердия. И если связь фиброза левого предсердия с возникновением и рецидивами МА можно считать доказанной [33–35], то вопрос о его возможном влиянии на риск развития ТЭО остается открытым. Пока получены только косвенные свидетельства такого влияния. Например, Daccarett и соавт. [36] выявлена ассоциация между распространенностью фиброза ЛП и инсультом. Наличие распространенного фиброза (> 21,1 по сравнению с < 8,5%) увеличивало относительный риск инсульта почти в 4 раза. Ограничения работы в ее ретроспективном характере – нет достаточных оснований полагать, что степень распространенности фиброза, выявленная в момент включения в исследование, соответствует той, которая была у больного в момент развития инсульта.

Методы визуализации тромба в определении тактики антитромботической терапии

Примерно у 75% больных, у которых ишемический инсульт развивался на фоне МА, удается выявить внутрисердечный тромбоз. Остальные 25% инсультов обусловлены другими причинами (эрозией и отрывом атеросклеротических бляшек, расположенных в дуге аорты, сонных артериях, поражением мелких сосудов вследствие артериальной гипертензии, другими заболеваниями сердца).

Необходимость выявления тромба особенно остро появляется тогда, когда надо восстанавливать синусовый ритм у больного с длительностью пароксизма МА более 48 часов. До настоящего времени имеются два подхода:

- 1) восстановление ритма после трехнедельного курса антикоагулянтной терапии в эффективной дозе;
- 2) попытка обнаружения тромба, а в его отсутствие – восстановление ритма без предварительного применения антикоагулянтов.

В течение последних десятилетий создано несколько методов изучения структуры сердца, с помощью которых можно визуализировать внутрисердечный тромб.

Чреспищеводная эхокардиография. Считается, что ЧП-ЭхоКГ является методом выбора для изучения анатомии и функции предсердий, особенно ушка ЛП, и позволяет с достаточно высокой точностью выявлять тромбы и оценивать степень спонтанного контрастирования [37, 38]. Методика ЧП-ЭхоКГ имеет ряд ограничений связанных, прежде всего со сложной структурой ушка ЛП, что может приводить к неточности измерений объемов и структур ушка и регистрации артефактов. При поиске тромбоза ушка ЛП основным источником диагностических затруднений являются гребенчатые мышцы в ушке и реверберация от ткани между ушком ЛП и левой верхней легочной веной. Даже при использо-

вании многоплановых чреспищеводных датчиков существует некоторая вариабельность в оценке наличия тромба в ушке ЛП разными исследователями [39].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

МСКТ с контрастированием является еще одним методом визуализации тромбоза ушка ЛП. Этот метод позволяет выявлять даже небольшие тромбы, которые выглядят как дефекты накопления. Введение контрастного вещества способно уменьшить артефакты, обусловленные движущимися структурами (устья легочных вен, гребенчатые мышцы) и спонтанным контрастированием [40].

Проведено множество исследований по сопоставлению эффективности визуализации тромбоза при помощи ЧП-ЭхоКГ и МСКТ, результаты ЧП-ЭхоКГ принимались за эталонные. Часть работ [41–44] указывает на абсолютную (100%) чувствительность МСКТ в выявлении тромбов ушка ЛП и спонтанного контрастирования при специфичности исследования от 84 [41] до 96% [42]. Однако в некоторых исследованиях чувствительность мультиспиральной КТ оказалась невысокой (50%) [45] или чувствительность и специфичность существенно варьировала между исследователями (чувствительность – от 100 до 50%, специфичность – от 85 до 44%) [46]. Такие результаты, полученные на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе, привели Gottlieb и соавт. [46] к выводу о том, что визуальная оценка компьютерных томограмм не позволяет надежно выявить тромбоз ушка ЛП.

Нами проведено непосредственное сопоставление двух методик выявления тромба в ушке ЛП [4]. Мы решили исходно не считать эталонным никакой из методов. В связи с этим с первых шагов выполнения такой работы выявились определенные трудности. Как доказать, что выявленное образование – именно тромб, а не структура самого предсердия? Было

решено считать тромбом только те структуры, которые на фоне антикоагулянтной терапии подвергались обратному развитию. При обследовании 43 больных МА вначале наличие тромба заподозрили у 21 больного. При дальнейшем наблюдении у 7 человек после проведения повторного обследования исходное предположение было отвергнуто. Таким образом, всего у 14 из 43 больных выявлены достоверные признаки тромба в ушке ЛП.

Принципиальным результатом работы оказался тот факт, что данные МСКТ и ЧП-ЭхоКГ совпали далеко не полностью. Часть тромбов, визуализированных при эхокардиографии, остались невидимы при МСКТ и наоборот. В том случае, когда тромбы были видны обоими методами, размеры, плотность и динамика размеров этих структур на фоне проведения антикоагулянтной терапии хорошо коррелировали. Таких больных было 6 из 43. У 2 из них при МСКТ удалось распознать признаки фрагментации тромба. Однако большая часть тромбов выявлялась только одним из двух методов. Так, только при ЧП-ЭхоКГ тромб подтвердился у 5 больных, а только при МСКТ – у 3 больных.

Из 14 больных с доказанным тромбозом ушка ЛП по результатам хотя бы одного из методов у 11 больных тромбы полностью лизировались после 8 недель адекватной варфаринотерапии. У 3 больных тромбы регистрировались при проведении повторного обследования (16 недель варфаринотерапии), а у одного из них и при третьем (24 недели терапии варфарином), что потребовало проведения 4-го обследования. В результате у всех наших больных на фоне антикоагулянтной терапии тромбы подверглись резорбции. После растворения тромбов всем этим больным была проведена успешная кардиоверсия.

Таким образом, ЧП-ЭхоКГ и МСКТ позволяют оценить динамику тромбоза ушка ЛП на фоне лечения антикоагулянтами и при необходимости дают основания для продления сроков подготовки к восстановлению рит-

ма. Необходимость проведения длительной антикоагулянтной терапии, с одной стороны, затягивает время до восстановления синусового ритма, увеличивая риск рецидива МА после кардиоверсии, а также сопровождается возрастанием риска кровотечений. С другой стороны, как показывают результаты нашей работы, восстановление синусового ритма под контролем ЧП-ЭхоКГ без предварительной терапии антикоагулянтами, как сейчас это принято во многих лечебных учреждениях, может быть опасным из-за риска нормализационной тромбоемболии нераспознанным тромбом, если одновременно не учитывать факторы риска ТЭО.

Заключение

Итак, на сегодняшний день проблема оценки риска развития ТЭО при МА не может считаться окончательно решенной. Рекомендательные экспертными сообществами стратификационные шкалы не включают целый ряд дополнительных факторов риска – особенности функционирования системы гемостаза, структурные и функциональные предикторы, генетические тромбофилии, что может приводить к недооценке риска у значительного числа больных МА.

Учитывая значимую разницу в российских и международных медицинских стандартах, этнические и генетические особенности российских пациентов, актуальным является проведение широкомасштабного проспективного исследования на российской группе больных с МА. Разработка индивидуализированных стратификационных шкал, включающих помимо классических факторов риска информацию о воспалительных и гемостазиологических маркерах, генетических особенностях, позволит улучшить результаты антитромботической терапии при МА в реалиях российского здравоохранения.

Открытым также остается вопрос целесообразности визуализации тромба в ЛП. По мне-

нию авторов статьи, ответ звучит следующим образом. Если речь идет о восстановлении ритма, то следует пытаться искать тромб, используя доступные современные методы визуализации. Они позволяют отобрать больных для более длительной антикоагулянтной терапии, т. к. стандартных трех недель может не хватить для растворения тромба. В этом случае проведение повторных исследований позволяет следить за динамикой тромбоза и минимизировать риск ТЭО после кардиоверсии. Сроки растворения тромба в соответствии с нашими результатами могут колебаться от 3 до 8 и более недель. Правда, пока нет исследований, которые бы подтвердили необходимость более длительной антикоагулянтной терапии при выявлении тромба, однако трудно решиться на восстановление ритма, зная, что тромб еще не растворился. Вторая часть ответа – если тромб не найден, все равно лечить антикоагулянтами необходимо. Стандартный срок такого лечения – три недели.

Если кардиоверсия не предполагается, то применение методик визуализации тромба показано тем больным, у которых риск ТЭО, определенный по соответствующим шкалам, оказывается низким. В этом случае для назначения антикоагулянтной терапии нужны дополнительные основания, главным из которых и будет отсутствие внутрисердечного тромба.

Литература

1. *Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, Despland P.A, Van Melle G, Kappenberg L.* Cardiac sources of embolism and cerebral infarction-clinical consequences and vascular concomitants: the lausanne stroke registry. *Neurology.* 1991; 41: 855–9.
2. *Hart R, Halperin J.L.* Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med.* 1999; 131:688–695, *Hart RG, Palacio S, Pearce LA.* Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials. *Stroke.* 2002; 33: 2722–27.

3. Рыкунов И.Е., Сандриков В.А., Буравихина Т.А. и др. Чреспищеводная эхокардиография в диагностике объемных образований сердца и паракардиального пространства. Кардиология 1996; 12: 95–101.
4. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н. и соавт. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. Кардиология. 2007; 47 (5): 40–45.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–67.
6. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011; 342: 124–32.
7. Friberg L., Rosenqvist M., Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012; 33: 1500–10.
8. Friberg L., Benson L., Rosenqvist M., Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. BMJ 2012; 344: e3522–32.
9. Okuyama H., Hirano O., Liu L. et al. Higher Levels of Serum Fibrin-Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients With Acute Ischemic. Circ J 2006; 70: 971–976.
10. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Ванниева О.С. и др. Система гемостаза у больных с мерцательной аритмией: маркеры тромбоза ушка левого предсердия. Кардиология. 2008; 2: 36–40.
11. Habara S., Dote K., Kato M. et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J 2007; 28: 2217–2222.
12. Sugiura S., Fujii E., Senga M. et al. Clinical features of patients with left atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. J Interv Card Electrophysiol 2012; 34: 59–63.
13. Sakai M., Hamamatsu A., Kuboki K. et al. Examinations to detect left atrial thrombus and blood coagulation test analyses in aged patients with atrial fibrillation. Japan J Geriatr 1994; 31: 447–455.
14. Roldan V., Marin F., Marco P. et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. Am Heart J 1998; 136: 956–960.
15. Conway D.S., Pearce L.A., Bernard S. et al. Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation 2003; 107: 3141–3145.
16. Fukuchi M., Watanabe J., Kumagai K. et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1436–1442.
17. Roldan V., Marin F., Muica B. et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 2496–504.
18. Igarashi Y., Yamaura M., Ito M. et al. Elevated serum lipoprotein (a) is a risk factor for left atrial thrombus in patients with chronic atrial fibrillation: A transesophageal endocardiographic study. Am Heart J 1998; 136: 965–971.
19. Igarashi Y., Kasai H., Yamashita F. et al. Lipoprotein (a), left atrial appendage function and thromboembolic risk in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation. Japan Circ 2000; 64: 93–98.
20. Hijazi Z., Oldgren J., Andersson U. et al. Cardiac Biomarkers are Associated with an Increased Risk of Stroke and Death in Patients with Atrial Fibrillation: A RELY Substudy. Circulation 2012; 125: 1605–16.
21. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Short-term fluctuations of plasma NT-proBNP levels in patients with new-onset atrial fibrillation: a way to assess time of onset? Heart 2010; 96: 1033–36.

22. *Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C. et al.* Estimation of atrial fibrillation recency of onset and safety of cardioversion using NTproBNP levels in patients with unknown time of onset. *Heart* 2011; 97: 914–17.
23. *Gokce M, Ucar F, Kucukosmanoglu M. et al.* Factor V Leiden Mutation and Its Relation to Left Atrial Thrombus in Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Jpn Heart J* 2003; 44: 481–491.
24. *Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D. et al.* Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16: 155–161.
25. *Feinberg W.M., Pearce L.A., Hart R.G. et al.* Markers of Thrombin and Platelet Activity in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 1999; 30: 2547–2553.
26. *Berge E, Haug K, Sandset E.C. et al.* The Factor V Leiden, Prothrombin Gene 20210G, Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT and Platelet Glycoprotein IIIa 1565TC Mutations in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Stroke* 2007; 38: 1069–1071.
27. *Go A.S., Reed G.L., Hylek E.M. et al.* Factor V Leiden and risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 15: 41–46.
28. *Poli D., Antonucci E., Cecchi E. et al.* Thrombophilic mutations in high-risk atrial fibrillation patients: high prevalence of prothrombin gene G20210A polymorphism and lack of correlation with thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; 90: 1158–1162.
29. *Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. et al.* Association of the alpha-Fibrinogen Thr312Ala Polymorphism With Poststroke Mortality in Subjects With Atrial Fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2423–2426.
30. *Zotova I, Brovkin A, Isaeva M. et al.* Factor V polymorphism associated with left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference. 2008. Atlanta, April 16–18: 125.*
31. *Данковцева Е.Н., Затеищников Д.А., Чудакова Д.А. и др.* Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2005; 12: 17–24.
32. *Di Biase L, Gaita F, Salvetti I. et al.* Left atrial appendage morphology correlates with a reduced risk for stroke in patients with AF. *Eur Heart J* 2011; 32; 7: Abstract 133.
33. *Xu J, Cui G, Esmailian F. et al.* Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 363–68.
34. *Oakes R.S., Badger T.J., Kholmovski E.G. et al.* Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119: 1758–67.
35. *Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S. et al.* Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1475–81.
36. *Daccarett M., Badger T.J., Akoum N. et al.* Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *JACC* 2011; 57: 831–8.
37. *Manning W.J., Weintraub R.M., Wakmonski C.A. et al.* Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi: a prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 817–22.
38. *Alizadeh A., Maleki M., Bassiri H. et al.* Evaluation of atrial thrombus formation and atrial appendage function in patients with pacemaker by transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29 (11): 1251–54.
39. *Schneider B., Stollberger C., Schneider B. et al.* Diagnosis of Left Atrial Appendage Thrombi by Multiplane Transesophageal Echocardiography In terlaboratory Comparative Study. *Circ J* 2007; 71: 122–25.
40. *Yoshida H., Tsunoda K., Yamada Z. et al.* Evaluation of intracardiac thrombus with computed

tomography. Am J Cardiol 1996; 51 (5): 843–52.

41. *Martinez M.W., Kirsch J., Williamson E.E.* et al. Utility of nongated multidetector computed tomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. JACC Cardiovasc Imaging 2009; 2: 69–76.

42. *Singh N.K., Nallamothu N., Zuck V.P., Issa Z.F.* Left atrial appendage filling defects on 64-slice multidetector computed tomography in patients undergoing pulmonary vein isolation: predictors and comparison to transesophageal echocardiography. J Comput Assist Tomogr 2009; 33: 946–51.

43. *Kapa S., Martinez M.W., Williamson E.E.* et al. ECG-gated dual-source CT for detection of left atrial appendage thrombus in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2010; 29: 75–81.

44. *Sawit S.T., Garcia-Alvarez A., Suri B.* et al. Usefulness of cardiac computed tomographic delayed contrast enhancement of the left atrial appendage before pulmonary vein ablation. Am J Cardiol 2012; 109: 677–84.

45. *Patel A., Au E., Donegan K.* et al. Multidetector row computed tomography for identification of left atrial appendage filling defects in patients undergoing pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: comparison with transesophageal echocardiography. Heart Rhythm 2008; 5: 253–60.

46. *Gottlieb I., Pinheiro A., Brinker J.A.* et al. Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 247–51.



РОЛЬ ЭМБОЛЭКТОМИИ В СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

А.П. Медведев, С. В. Немирова, А. В. Богуш, О. И. Демарин, И. В. Шумаков, Р. А. Исламов*,
О. А. Коченюк*, Е. А. Баранов*

Нижегородская государственная медицинская академия,

*Городская клиническая больница № 5

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по праву считается одним из тяжелейших и катастрофически протекающих острых сосудистых заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью [1, 2]. Наибольшую угрозу ТЭЛА представляет при развитии легочной гипертензии и недостаточности правого желудочка, что чаще наблюдается при окклюзии более 50% артериального русла, а также при наличии легочно-плевральных осложнений [3]. По данным эпидемиологических исследований, в США ежегодно выявляется порядка 600 000 случаев легочной тромбоэмболии, причем ежегодно она становится причиной гибели от 142 до 300 000 человек [4].

ТЭЛА может развиваться в отсутствие каких-либо клинически значимых причин, но в большинстве случаев возникает после хирургических вмешательств, травм, на фоне длительной иммобилизации, застойной сердечной недостаточности, злокачественных новообразований, беременности, приема оральных контрацептивов, ожирении и у лиц пожилого и старческого возраста [5, 6].

При массивной эмболии легочных артерий (ЛА) 10% пациентов погибают в ближайшие минуты от момента развития заболевания. Из переживших острый период 70% пациентов поступают в различные стационары с неправильным диагнозом, и летальность в этой группе достигает 30% [7].

Ключевым патогенетическим механизмом развития ТЭЛА является тромбоэмболи-

ческая окклюзия легочных артерий. В связи с этим современная стратегия ведения этих пациентов требует немедленного определения индивидуального риска ранней смерти, точной локализации тромбоза в легочных артериях и решительного раннего восстановления кровотока в малом круге кровообращения [5]. Время становится главным фактором не только выживаемости больных, но и благополучия в отдаленном периоде.

Цель: показать эффективность эмболэктомии при современной стратегии лечения массивной тромбоэмболии легочных артерий.

Материал и методы. В клинике пролечено 105 пациентов с острой массивной ТЭЛА высокого риска ранней смерти. Мужчин было 51, женщин – 54; средний возраст больных составил $42,21 \pm 5,37$ (от 17 до 83) лет. Основными факторами риска ТЭЛА были перенесенные травмы и операции, роды, наследственные тромбофилии, онкологические заболевания, а также сопутствующая сердечно-сосудистая и эндокринная патология.

Диагноз был подтвержден при стандартном комплексном обследовании, включавшем ультразвуковые методы исследования, ангиопульмонографию или компьютерную томографию (как нативную, так и с контрастированием сосудов).

По результатам обследования была выполнена стратификация пациентов в зависимости от риска внезапной смерти, уровня легочной гипертензии и локализации тромбозов.

Во всех случаях ТЭЛА оценена как массивная, высокого риска ранней смерти: признаки легочной гипертензии и перегрузки правых отделов сердца с их дилатацией и значимой регургитацией на трикуспидальном клапане имели место у всех пациентов, при этом расчетное давление в ЛА составило в среднем $60,12 \pm 7,52$ мм рт. ст. Индекс Миллера у больных этой группы составлял 20–29 баллов. Длительность заболевания с момента первого клинически значимого эпизода эмболии составила в среднем $6,75 \pm 8,95$ суток.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась 35 больным (стрептокиназа $n = 23$, урокиназа $n = 12$). Предпочтение хирургической тактике было отдано в 78 случаях: у 22 госпитализированных с массивной легочной эмболией высокого риска имелись абсолютные противопоказания к введению тромболитических препаратов, 13 пациентов были переведены в клинику из других стационаров после неэффективного консервативного лечения, включавшего ТЛТ, в 25 случаях консервативное ведение считали нецелесообразным в связи с рецидивным характером ТЭЛА, значительным сроком с момента первого эпизода эмболии. При эмболии в правые отделы сердца и ствол ЛА с тяжелыми гемодинамическими нарушениями и неконтролируемой гипотонией 5 больных были доставлены в операционную сразу после выполнения эхокардиографии и подтверждения диагноза, трое из них – после клинической смерти на фоне сердечно-легочной реанимации. Также экстренно прооперированы 7 пациентов с выявленным при ультразвуковом исследовании тромбоэмболом правого желудочка и массивной ТЭЛА.

Оперативному лечению также подверглись больные, имевшие абсолютные противопоказания к проведению ТЛТ [8], и пациенты, переведенные из других стационаров после безуспешного консервативного лечения с нарастанием симптомов правожелудочковой недостаточности. Тромболитическая терапия, проводимая перед операцией, не явля-

лась противопоказанием к выполнению открытой эмболектомии.

Хирургическую профилактику рецидива тромбоэмболии проводили при наличии флотирующего эмболоопасного тромба системы нижней полой вены по данным триплексного сканирования вен нижних конечностей.

В лечении всех пациентов применяли антикоагулянты: первоначально нефракционированный гепарин внутривенно, затем – низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия). Симптоматическая терапия во всех случаях была индивидуальной и направлялась на купирование манифестных синдромов и лечение сопутствующей патологии.

Результаты

В первые 2 часа проведения тромболитической терапии значительное улучшение состояния отметили 12 больных, что было подтверждено при обследовании. В 15 случаях состояние субъективно стабилизировалось и объективно улучшилось. Во всех этих случаях терапия была продолжена. К моменту окончания терапии систолическое давление в легочной артерии снизилось в среднем на $22,73 \pm 3,1$ ($p = 0,009$), уменьшилась регургитация на трикуспидальном клапане ($p = 0,007$) и перегрузка правых отделов сердца ($p = 0,008$). По данным контрастных методов исследования, снизилось число и выраженность дефектов наполнения легочных артерий ($p = 0,01$), усилилась их заполняемость контрастом ($p = 0,01$).

Значимой положительной динамики в первые часы не было получено у 8 больных, в 6 случаях – ухудшение состояния. В связи с неэффективностью ТЛТ 6 пациентам выполнена ТЭЭ из ЛА, интраоперационно выявлен рецидивирующий характер эмболии с наличием в легочных артериях «старых» фиксированных и частично организованных тромбоэмболов.

Двое больных от операции отказались, оба погибли на фоне нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

В общей сложности прооперировано 78 пациентов с тромбоэмболической обструкцией ствола легочной артерии и/или ее главных ветвей.

Тромбэмболэктомия (ТЭЭ) на работающем сердце (без искусственного кровообращения) выполнена 12 пациентам с преимущественно односторонней центральной локализацией тромбоэмболов. ТЭЛА у этих пациентов развилась на фоне гнойно-септических заболеваний и, как правило, у них имелись обширные инфаркты легких или инфаркт-пневмонии с признаками абсцедирования.

При двустороннем поражении и центральном или смешанном положении эмболов больные оперированы в условиях искусственного кровообращения из стернотомного доступа (рис. 1).

Из них в 11 случаях при «смешанной» локализации эмболов традиционная дезобструкция ЛА для предотвращения развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии за счет окклюзии периферических артерий была дополнена ретроградной перфузией сосудистого русла легких, показанием к проведению которой считали «смешанную» локализацию тромбоэмболов (центральная + периферическая) с давностью эпизода ТЭЛА не более 3 суток.

Длительность искусственного кровообращения составила в среднем $55,7 \pm 8,73$ мин. У 35 больных операция выполнялась при полном искусственном кровообращении в условиях кардиopleгии (время пережатия аорты – $32,12 \pm 7,26$ мин), у 33 – без пережатия аорты на работающем сердце.

Средний срок пребывания пациентов в отделении реанимации составил $72 \pm 12,14$ часов. В послеоперационном периоде практически у всех оперированных больных были отмечены явления острой сердечно-сосудистой недостаточности, причем ее развитие не коррелировало с тяжестью исходного состояния сердечно-сосудистой системы. Среди ранних осложнений также отмечен реперфузионный синдром – у 2 пациентов с рецидивирующей ТЭЛА и хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией и выраженная дыхательная недостаточность, потребовавшая длительной искусственной вентиляции легких, – у 4 больных.

В госпитальные сроки после ТЭЭ погибли 4 пациента пожилого и старческого возраста с поздней верификацией диагноза и тяжелой полиорганной недостаточностью. Летальность составила 5,13%.

В отдаленные сроки рецидив тромбоза глубоких вен нижних конечностей при нарушении режима профилактики был заре-

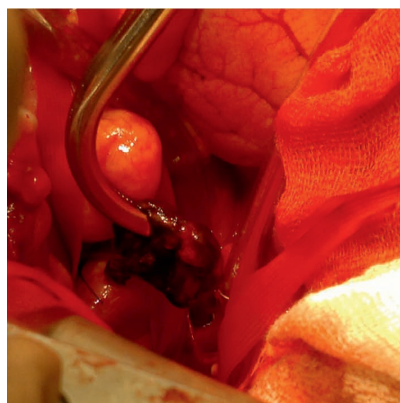


Рисунок 1. Этап тромбэмболэктомии из легочных артерий и удаленные эмболы

гистрирован у 7 пациентов, рецидив тромбоза глубоких вен голени с последующей немассивной тромбоэмболией мелких ветвей легочных артерий – у 2 больных.

При полном отказе от приема непрямых антикоагулянтов у больной А. 24 лет с массой тела 157 кг при росте 168 см через 5 месяцев после операции развился рецидив тромбоза глубоких вен голени с последующей немассивной тромбоэмболией мелких ветвей легочных артерий. По данным илиокаваграфии выявлен флотирующий тромб размером 5,0 x 0,6 см, исследование было завершено установкой КФ в стандартной позиции под почечными венами.

Через 6 месяцев после эмболэктомии из легочной артерии 1 больная погибла от осложнений гемиколэктомии, выполненной по поводу рака толстой кишки.

Состояние 65 оперированных пациентов остается удовлетворительным, расчетное давление в легочном стволе сохраняется на уровне в среднем $27,05 \pm 3,11$ мм рт. ст.

Обсуждение

К сожалению, до сих пор среди врачей различных специальностей бытует ошибочное мнение о неизбежной фатальности массивной ТЭЛА, что приводит к относительной пассивности диагностической и лечебной тактики. В то же время даже при тромбоэмболии высокого риска ранней смерти более чем в 70% случаев врачи имеют достаточно времени для проведения экстренных диагностических и лечебных мероприятий [9].

Корректная диагностика ТЭЛА в стационаре является основой ведения этой патологии, поскольку, чем раньше установлен топический диагноз и выявлены осложнения, тем более эффективным может быть лечение.

Для практической деятельности очень важно понимать, что первичным и ведущим в генезе гемодинамических расстройств, обусловленных ТЭЛА, является фактор механической

обструкции легочного артериального русла, что и определяет выбор лечебных мероприятий, направленных на восстановление проходимости легочных артерий (открытая эмболэктомия, ТЛТ, эндовазальная дезобструкция).

Составляя программу лечения больного с массивной тромбоэмболией легочных артерий, врач должен предусмотреть необходимость устранения смерти от сердечно-легочной недостаточности в остром периоде заболевания, нормализации давления в легочной артерии, лечение осложнений и профилактику рецидива эмболий.

У значительного процента больных тромболитическая терапия позволяет значительно улучшить состояние пациента. Однако нередко вслед за этим периодом относительного благополучия вновь наступает резкое ухудшение гемодинамики, обусловленное не повторной эмболией, а срывом компенсаторных механизмов, в том числе острой правожелудочковой недостаточностью. Прогнозировать подобный исход тромбоэмболии легочных артерий, а, значит, и решиться на эмболэктомию следует до развития необратимой декомпенсации кровообращения и при стабильном уровне системного артериального давления. В этой связи считаем, что тромболитическая терапия должна проводиться с «открытыми» глазами, т. е. ее эффективность следует оценивать по изменению давления в ЛА, функции правого желудочка (при ультразвуковом исследовании) и степени окклюзии легочного артериального русла. При сохранении легочной гипертензии, нарастании дисфункции правого желудочка и окклюзии более 50% суммарного диаметра ЛА следует решать вопрос о хирургическом вмешательстве. Среди наших пациентов в 19 случаях выполнению эмболэктомии предшествовало введение тромболитических препаратов, которое оказалось недостаточно эффективным. Следует также отметить, что предварительная ТЛТ не затрудняла оперативное вмешательство и не рассматривалась нами как противопоказание к операции.

Другим фактором, определяющим хирургическую тактику в наших наблюдениях, была вероятность развития тяжелой хронической постэмболической легочной гипертензии: 15 пациентов, находящихся в относительно стабильном состоянии при расчетном давлении в ЛА свыше 50 мм рт. ст. оперированы в сроки от 12 до 30 суток от момента тромбоэмболии. Эти пациенты переведены из других стационаров после безуспешного консервативного лечения с нарастанием симптомов правожелудочковой недостаточности.

Наличие тромботических масс в правых отделах сердца является дополнительным показанием к проведению экстренной операции, что предотвращает дистальные эмболии с окклюзией ЛА малого калибра.

Наблюдение за больными в послеоперационном периоде показало высокую эффективность указанной тактики при безопасности хирургического вмешательства на ранних стадиях посттромбоэмболических изменений. Адекватная антикоагулянтная терапия и другие меры комплексной профилактики венозного тромбоэмболизма в отдаленные сроки после выписки пациентов являлись надежным гарантом защиты больного от рецидива ТЭЛА.

Заключение

При выявлении признаков ТЭЛА необходима быстрейшая верификация диагноза и начало лечения. При этом первоначально рассматривается вопрос о показаниях и возможности проведения тромболитической терапии. Показаниями к легочной эмболектомии следует считать тромбоэмболию легочного ствола, главных и долевых артерий с объемом окклюзии легочного русла более 50%, легочной гипертензией с систолическим давлением в ЛА более 50 мм рт. ст., прогрессирующей дисфункцией правого желудочка, шоком при неэффективности проведения ТЛТ, при наличии противопоказания к ее проведению в виду высокого риска кровотечения, а также в случаях, в которых нет достаточ-

ного времени на инфузию тромболитических препаратов. При этом своевременная хирургическая дезобструкция сосудов при высокой легочной посттромбоэмболической гипертензии является эффективной операцией и позволяет добиться полной регрессии сердечно-легочной патологии.

Литература

1. Флебология: Руководство для врачей/В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко/под ред. В.С. Савельева. М: Медицина, 2001. 664 с: ил.
2. *Goldhaber S.Z.* Pulmonary embolism//*Lancet*. 2004. V. 363 (9417). P. 1295–1305.
3. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology//*Europ. Heart J.* 2004. V. 21. P. 1301–1336.
4. The epidemiology of venous thromboembolism in the community//*J.A. Heit et al.*//*Thromb. Haemost.* 2001. V. 86 (1). P. 452–63.
5. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom//*C. Huerta et al.*//*Arch. Intern. Med.* 2007. V. 167 (9). P. 935–943.
6. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly//*W.D. Kniffin et al.*//*Arch. Intern. Med.* 1994. V. 154. P. 861–866.
7. *Uflacker R.* Interventional therapy for pulmonary embolism//*JVIR*. 2001. V. 12 (2). P. 147–164.
8. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology//*W.F. de Van et al.*//*Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 28–66.
9. *Кириенко А.И.* Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга/А.И. Кириенко, Е.П. Панченко, В.В. Андреешкин. М.: Планида, 2012. 336 с.

НОВЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЛИ СНИЖЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ?

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Венозные тромбозы по-прежнему остаются большой проблемой в лечении хирургических пациентов. Так, известно, что вследствие развития тромбоза глубоких вен или тромбоза легочной артерии в год в странах Европы погибает более 500 000 человек. Кроме того, у 1,66 млн пациентов диагностируются нефатальные тромбозы, которые требуют активного медикаментозного и нелекарственного вмешательства [1].

Одним из важных методов профилактики тромбообразования является назначение антикоагулянтов.

Первым антикоагулянтным препаратом, который начали применять для профилактики развития венозных тромбозов, стал нефракционированный гепарин НФГ [2]. Препарат был открыт еще в 1916 г. НФГ состоит из смеси полисахаридов с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5 000 до 30 000 Дальтон. Механизм действия препарата реализуется путем связывания с антитромбином III (АТIII) – протеолитическим ферментом, тормозящим превращение фибриногена в фибрин. Связывание НФГ с АТIII приводит к конформационным изменениям АТIII, вызывающим резкое повышение его активности (примерно в 1 000 раз). Комплекс НФГ-АТIII инактивирует ряд активированных факторов свертывания: факторов IIa (тромбин), IXa (фактор Кристмаса, тромбопластин плазмы), Ха (фактор Стюарта-Пауэра) и XIa (предшественник плазменного тромбопластина). Однако

основным является ингибирование тромбина и Ха-фактора, что препятствует тромбообразованию, но не вызывает лизирования уже существующего тромба [3].

Сложными моментами при применении НФГ являются необходимость в постоянной в/в инфузии с коррекцией дозы по уровню АЧТВ и опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Учитывая вышесказанное, поддержание целевого уровня АЧТВ для достижения необходимого антикоагулянтного эффекта может вызывать значительные трудности [3].

В связи с вышеизложенными трудностями широкое распространение получила практика профилактики венозных тромбозов в хирургии с помощью низкомолекулярных гепаринов. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасакхаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин, и Ха-фактор. Цепи НМГ, содержащие менее 18 сахаридов, инактивируют только Ха-фактор, не воздействуя на тромбин, т. е. обладают более селективным антикоагулянтным действием. Преимуществами НМГ перед НФГ являются дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1–2 раза в день. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости

в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4 200 до 6 000 Дальтон), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [4].

В настоящее время профилактика развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в хирургии с использованием эноксапарина в связи с доказанной высокой эффективностью и безопасностью его применения [5] является золотым стандартом терапии. Официально зарегистрированным показанием к применению эноксапарина является профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно в ортопедической и общехирургической практике [6].

В последние годы на фармацевтическом рынке стали появляться новые антикоагулянтные средства, которые также позиционируются как средства эффективной тромбопрофилактики и предлагаются как альтернатива назначения эноксапарина, в частности, в хирургии и травматологии.

Так, в арсенале практического врача сегодня есть фондапаринукс – селективный, непрямой ингибитор Ха-фактора, являющийся синтетическим аналогом содержащегося в гепарине пентасакарида. Препарат реализует антикоагулянтное действие через антитромбин. Фондапаринукс активирует изменение антитромбина, что приводит к резкому усилению тропности антитромбина к Ха-фактору и потенцированию обычного ингибирующего эффекта антитромбина на Ха-фактор приблизительно в 300 раз [7].

Еще одним новым антикоагулянтом является дабигатран – селективный конкурентный прямой ингибитор тромбина обратимого действия. Препарат назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата, которое после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран [8]. Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозмож-

ным превращение фибриногена в фибрин, т. е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба.

Кроме того, на фармацевтическом рынке сейчас доступны и новые пероральные ингибиторы Ха-фактора – апиксабан и ривароксабан.

В отношении всех указанных новых антикоагулянтов проведены клинические исследования по изучению эффективности и безопасности их применения для профилактики венозных тромбозов в ортопедии [9–14], и чрезвычайно интересно, что практически во всех исследованиях сравнение свойств новой лекарственной технологии проводилось по отношению к эноксапарину.

Итак, на основании имеющихся на сегодняшний день результатов клинических исследований можем ли мы утверждать, что новые антикоагулянты имеют преимущества перед эноксапарином в профилактике развития венозных тромбозов?

Ответ на этот вопрос был получен в целом ряде проведенных совсем недавно метаанализов.

Так, авторы одного из таких исследований [15] обобщили данные об эффективности и безопасности использования эноксапарина, ривароксабана, дабигатрана и апиксабана при профилактическом их использовании после операций по замене тазобедренного или коленного сустава. При проведении этого метаанализа были учтены результаты 16 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых принимали участие 38 747 пациентов.

Интегральная оценка имеющихся на сегодняшний день данных позволила установить, что более высокая активность ряда новых антикоагулянтов по отношению к эноксапарину зачастую сопровождается более высокой частотой развития кровоточений – такая закономерность, в частности, была установлена для ривароксабана.

Учитывая полученные данные, авторы исследования пришли к выводу, что полный учет всех свойств препаратов не позволяет на сегодняшний день говорить о клинических

преимущества новых антикоагулянтов при профилактике венозных тромбозов.

Результаты еще одного недавно опубликованного метаанализа [16] также ориентируют клинициста на необходимость взвешивающего подхода при выборе лекарственной технологии для профилактики венозных тромбозов.

На основании обобщения результатов 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) авторы смогли прийти к выводу о более высокой эффективности профилактического применения фондапаринукса по сравнению с эноксапарином, однако эта более высокая эффективность сочеталась со статистически значимым повышением риска развития кровотечений (относительный риск [ОР] 1,27; 95% границы доверительного интервала [ДИ] 1,04–1,55). Первичная эффективность дабигатрана в дозе 220 мг, апиксабана и бемипарина была сходной с эффективностью эноксапарина, а в дозе 150 мг профилактический эффект дабигатрана был значимо ниже такового у эноксапарина (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03–1,41).

Таким образом, и результаты данного метаанализа не позволили доказать клинических преимуществ использования новых антикоагулянтов по сравнению с эноксапарином при их профилактическом использовании после больших ортопедических вмешательств.

В настоящее время возникла определенная настороженность в отношении профиля безопасности дабигатрана. Это произошло после детального анализа исследования RE-LY [17], целью которого было изучение эффективности нового антикоагулянта в отношении профилактики инсульта у больных фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином.

Результаты цитируемого исследования свидетельствовали о статистически значимо большей частоте развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с терапией варфарином: частота развития ЖКК в группе дабигатрана составила 1,51%, а в группе варфарина 1,02%.

Кроме того, в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг, была выявлена на 38% статистически достоверно более высокая частота развития инфаркта миокарда (ИМ).

В целях выяснения влияния дабигатрана на риск развития ИМ К. Uchino с соавт. был проведен метаанализ [18], в который были включены результаты 7 исследований (n = 30514), в т. ч. 2 исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий, 1 – у пациентов с острыми венозными тромбозами, 1 – у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), в 3 исследованиях изучалась эффективность кратковременной профилактики тромбоза глубоких вен. Пациенты контрольных групп получали варфарин, эноксапарин или плацебо. В 2 исследованиях сравнивали эффективность дабигатрана и варфарина в профилактике инсульта у больных с ФП (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients With Persistent AF Study – PETRO) [19] и RE-LY [17], в 1 исследовании дабигатран сравнивали с варфарином у пациентов с острыми венозными тромбозами (RE-COVER) [20], 1 исследование у больных ОКС было плацебо-контролируемым (RE-DEEM) [21] и в 3 исследованиях сравнивали эффективность кратковременной (медиана наблюдения 1 месяц и менее) профилактики венозного тромбоза дабигатраном и эноксапарином после протезирования суставов (RE-NOVATE, RE-MODEL и RE-NOVATEII) [22–24]. Ни в одном исследовании ИМ или ОКС не рассматривались как первичные исходы. Целью всех исследований было доказать, что дабигатран по крайней мере не отличается от препаратов сравнения по частоте кровотечений или других сосудистых исходов.

При проведении метаанализа на основании первичных результатов исследования RE-LY [18] было показано, что лечение дабигатраном ассоциировалось с более высоким риском развития ИМ или ОКС, чем применение препаратов сравнения (237 из 20 000 [1,19%] и 83 из 10 514 [0,79%] пациентов соответственно; отношение шансов 1,33; 95% ДИ 1,03–1,71; p = 0,03).

Фармакологический механизм, объясняющий увеличение риска ИМ или ОКС при лечении дабигатраном, неизвестен. Лекарственные вещества дают многочисленные эффекты, а в процессе разработки новых препаратов или их клинического применения иногда обнаруживают непредвиденное действие. Разработка другого прямого ингибитора тромбина – ксимелагатрана была прекращена в связи с высоким риском гепатотоксичности [25]. Хотя ксимелагатран мог снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений за счет антикоагулянтной активности, он вызывал увеличение уровней некоторых провоспалительных маркеров [26]. Соответственно, дабигатран, относящийся к тому же классу лекарственных веществ, может давать эффекты, способствующие развитию атеросклероза или атеротромботических осложнений. Подобных осложнений не было отмечено в крупных РКИ ингибиторов фактора Ха аписабана и ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий [27–29].

Итак, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о необходимости пристального внимания к профилю безопасности новых антикоагулянтных препаратов. Необходимо проведение дополнительных клинических, фармакоэпидемиологических исследований, которые позволили бы разрешить возникшие вопросы, связанные с их небезопасным использованием.

Таким образом, выбор препарата для профилактики венозных тромбоэмболий в хирургии должен осуществляться с учетом комплексной оценки всех свойств антикоагулянта. Крайне важно при этом понимать, что применение препарата с худшим профилем безопасности и развитие лекарственных осложнений сведет на нет все достигнутые успехи в лечении основного заболевания.

Литература

1. *Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.J., Bergqvist D., Brecht J.G.* et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.
2. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
3. *Hochman J.S., Wali A.U., Barvila D.* et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 138: 313–8.
4. *Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R., Granger C., Ohman E.M., Dalen J.E.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114: 489S–510S.
5. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.M., Lassen M.R.* et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (6 suppl): S381–453.
6. www.grls.rosminzdrav.ru
7. *Diuguid D.L.* Choosing a Paraneural Anticoagulant. *Agnt. N Engl J Med* 2001; 345:18, 1340–1341.
8. *Панченко Е.П.* Антикоагулянтная терапия в кардиологии: вчера, сегодня завтра. *Кардиология.* – 2010. – № 7. – С. 4–7.
9. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P.* et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178–85.
10. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H., Kurth A.A., Hantel S., Hermansson K.* et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011; 105: 721–9.
11. *Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.* et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776–86.
12. *Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., Bauer K.A., Gent M., Kwong L.M.* et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total

knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–80.

13. *Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Hornick P.* et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807–15.

14. *Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., Pineo G., Chen D., Ramirez L.M.* et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487–98.

15. *Gomez-Outes A., Terleira-Fernandez A.I., Suarez-Gea L., Vargas-Castrillon E.* Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012; 344: e3675.

16. *Yoshida R. de A., Yoshida W.B., Maffei R.* et al. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Annals of Vascular Surgery* 2013; 27 (3): 355–369.

17. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S.* et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361 (12): 1139–51.

18. *Uchino K., Hernandez A.V.* Dabigatran Association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* Published online January 9, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666.

19. *Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nebmiz G.* et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007; 100 (9): 1419–1426.

20. *Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K.* et al; RECOVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361 (24): 2342–2352.

21. *Oldgren J., Budaj A., Granger C.B.* et al. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy:

a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011; 32 (22): 2781–2789.

22. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H.* et al; RENOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011; 105 (4): 721–729.

23. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N.* et al; RENOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007; 370 (9591): 949–956.

24. *Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N.* et al; REMODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (11): 2178–2185.

25. *Albers G.W., Diener H.C., Frison L.* et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA.* 2005; 293 (6): 690–698.

26. *Christersson C., Oldgren J., Wallentin L., Siegbahn A.* Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J Intern Med.* 2011; 270 (3): 215–223.

27. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C.* et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 806–817.

28. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J.* et al. Rivaroxaban vs warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365 (10): 883–891.

29. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.* et al. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365 (11): 981–992. Medline: 21870978.

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®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг эноксапарина 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 терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дилатационную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом поверхностной венозной артерии или без него; профилактика тромбообразования в системе экстракраниального 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 чрезкожному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутривенно. Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящимися на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом поверхностной венозной артерии или без него: 15 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. Профилактика тромбообразования в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальной точке шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном доступе или 0,75 мг – при одностороннем. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния больного). Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: лечение начинают внутривенного болюсного введения Клексан® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексан®). 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 – 9 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 9 дней (подобрать см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с подъемом сегмента ST не применяется пероральное болюсное введение. Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексан®). Все последующие дозы – как-либо 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексан® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендована коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения; угрожающий аборт, анамнестическое содержание головного мозга или распадающейся аневризмы аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагической инсульта, неконтролируемого кровотечения, тяжелой эноксапарин- или гепарин-индуцированной тромбоцитопении, беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. С осторожностью использовать при: нарушении гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелой сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; эндокардите бактериальном (остром или подостром); перикардите или перинатальном выпоте; почечной или печеночной недостаточности; внутриматочной контрацепции; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранках на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза. **Способы указания:** рекомендован регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдения, 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 возможно повышенный риск развития кровотечений. С особой осторожностью Клексаном® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной 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 кровотечений из спиноэпидурального канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). Чрезкожная коронарная ангиопластика: см. полную инструкцию по препарату. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами! В сочетании с салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, дестраннами, системными глюкокортикоидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антигиперлипидными препаратами возможно возрастание риска развития кровотечения. Беременность и лактация: Клексаном® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует проводить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения, боль, гематомы (в том числе подкожные), внутримышечные и интравенные гематомы и покраснение кожных покровов, гематома и боль в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд, незначительная, проходящая, бессимптомная тромбоцитопения, а также обривание и бессимптомное увеличение активности печеночных трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протромбина сульфата. 1 мг протромбина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексан® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексан® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). **Регистрационный номер:** П № 014482/01. **Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению**

1. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>, Last accessed 4/03/2012. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®. Регистрационный номер: П № 014482/01. 3. http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.asp accessed 2012.2011. 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

«СТАРЫЕ» И «НОВЫЕ» ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А. Л. Комаров

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

Фибрилляция предсердий (ФП) без поражения клапанного аппарата сердца – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма. По данным экспертов Европейского кардиологического общества (ЕКО), частота ФП среди взрослого населения развитых стран составляет 1,5–2% [1]. Распространенность данной патологии значительно увеличивается с возрастом, достигая 10% у лиц старше 75–85 лет. Как известно, ФП является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с увеличением риска развития сердечной недостаточности, сосудистой смерти и тромбоэмболий (ТЭ), большая часть которых приходится на церебральный сосудистый бассейн и сопровождается тяжелым инвалидизирующим инсультом. В целом частота тромбоэмболических осложнений у больных с ФП составляет около 5% в год. Однако при наличии множественных сопутствующих факторов риска, определяемых в соответствии с существующими клиническими шкалами (CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc), она может достигать 15–18% [1, 2].

Высокая частота развития тромбоэмболий при ФП делает патогенетически оправданным проведение длительной антитромботической терапии. В соответствии с обновленными в 2012 г. рекомендациями ЕКО [3] такое лечение должно быть назначено при отсутствии противопоказаний всем больным ФП с умеренным и высоким риском развития инсульта (количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2).

До недавнего времени препаратами выбора для профилактики кардиоэмболическо-

го ИИ у больных высокого риска были только антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь – варфарин. Так, еще в 1994 г. метаанализ 5 рандомизированных исследований, объединивший почти 4000 больных с ФП, показал, что применение варфарина снижает относительный риск развития ИИ на 68% по сравнению с плацебо [4]. Назначение антикоагулянтной терапии предотвращало возникновение ИИ в среднем у 31 из 1000 пролеченных в течение года больных. При этом частота крупных кровотечений была относительно невысока – 1,3%.

Хорошо известно, что подобные результаты могут быть достигнуты только при поддержании МНО в терапевтическом диапазоне, отражающем адекватность антикоагуляции (2,0–3,0 при отсутствии протезированных клапанов сердца). Наличие узкого терапевтического окна, требующего тщательного контроля МНО, является одним из главных недостатков варфарина. Весьма показательным является метаанализ исследований SPORTIF III и V, в котором эффективность и безопасность варфарина оценивались в зависимости от достижения целевых значений МНО [5]. Суммарная частота ишемических событий и кровотечений у больных с хорошим контролем МНО (доля значений в терапевтическом диапазоне > 75%) составила 4,3% по сравнению с 9,3% больных, имевших целевой уровень МНО менее, чем в 60% изменений. На основании этих результатов экспертами ЕКО сделан вывод о необходимости поддержания терапевтических значений МНО на протяжении как минимум 60% (оптимально – 70%) всего вре-

мени лечения варфарином [1]. Однако добиться этого удастся далеко не всегда. Так, в крупных рандомизированных исследованиях последних лет (RE-LY [6], ROCKET-AF [7], ARISTOTLE [8]) доля значений МНО в терапевтическом диапазоне на терапии варфарином не превышала 55–64%. В российской части исследования RE-LY она оказалась еще ниже – 53% [9].

Высокая вариабельность МНО обусловлена зависимостью фармакокинетики и фармакодинамики варфарина от множества клинических факторов (возраст, сопутствующая патология, пищевой рацион, лекарственные взаимодействия и т.д.) [10]. Известно также, что около трети европейцев имеют генетические особенности, влияющие на метаболизм S-изомера данного препарата в печени с помощью цитохрома P450 2C9 и на молекулу мишень – витамин К-эпоксид редуктазу [10, 11]. Квалифицированный патронаж больных с учетом клинических и генетических факторов возможен, как правило, лишь в специализированных коагуляционных клиниках [10, 12–14]. В условиях реальной амбулаторной практики уровень МНО удастся стабильно поддерживать в терапевтическом диапазоне примерно у 40% больных. Логично, что приверженность врачей и пациентов к терапии АВК невысока. По данным отечественных и зарубежных регистров, варфарин и другие АВК назначаются только половине больных, имеющих показания к такому лечению [15–18].

Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и аликсабан) не требуют контроля свертываемости крови, что делает их привлекательной альтернативой варфарину. По данным рандомизированных испытаний [6–8], все эти лекарства имеют как минимум сравнимую с варфарином эффективность в отношении профилактики ИИ и системных ТЭ и большую безопасность, выражающуюся в первую очередь в снижении риска развития геморрагического инсульта. К сожалению, новые пероральные антикоагулянты не могут решить всех проблем длительного антитромботического лечения [2, 3]. Так, назначение этих препаратов,

в отличие от варфарина, противопоказано при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и при наличии механических клапанов сердца. Отсутствует доказательная база о применении новых антикоагулянтов при сопутствующей ИБС. Существенные ограничения связаны также с невозможностью лабораторной оценки их антикоагулянтного действия и отсутствием «антидота», что особенно актуально в острых клинических ситуациях (ОКС, инсульт, экстренная операция и т.д.).

Следует понимать, что ни тщательный контроль МНО, ни замена варфарина на новые антикоагулянты не могут гарантировать отсутствие геморрагических осложнений на фоне лечения. Абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии считаются перенесенный геморрагический инсульт и выраженная тромбоцитопения [1, 10]. Временная отмена антикоагулянтов (по крайней мере на 2–4 недели) требуется в остром периоде ИИ и при состоявшемся крупном кровотечении [1, 19]. Наконец, достаточно сложным представляется осуществление длительной тромбопрофилактики у больных ФП с сопутствующей аневризмой аорты или внутрисерпных сосудов, при рецидивирующих крупных кровотечениях на фоне приема антикоагулянтов, при потребности в двойной или тройной антитромботической терапии и т.п.

Все вышеизложенное явилось предпосылкой для поиска немедикаментозных способов профилактики ТЭ у больных с ФП. Как известно, основным источником эмболий при данной патологии является ушко левого предсердия (УЛП), анатомические особенности которого способствуют созданию условий, максимально благоприятствующих тромбообразованию [20, 21] (рис. 1).

Данный факт часто учитывался хирургами, выполнявшими иссечение или изоляцию («прошивание» устья) УЛП в процессе коронарного шунтирования или операции на клапанах сердца у больных с ФП. В существующей литературе данные об эффективности такого лечения разноречивы и ограничиваются описанием от-

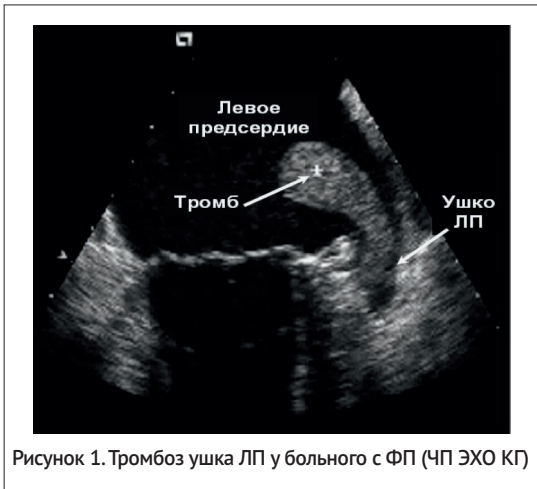
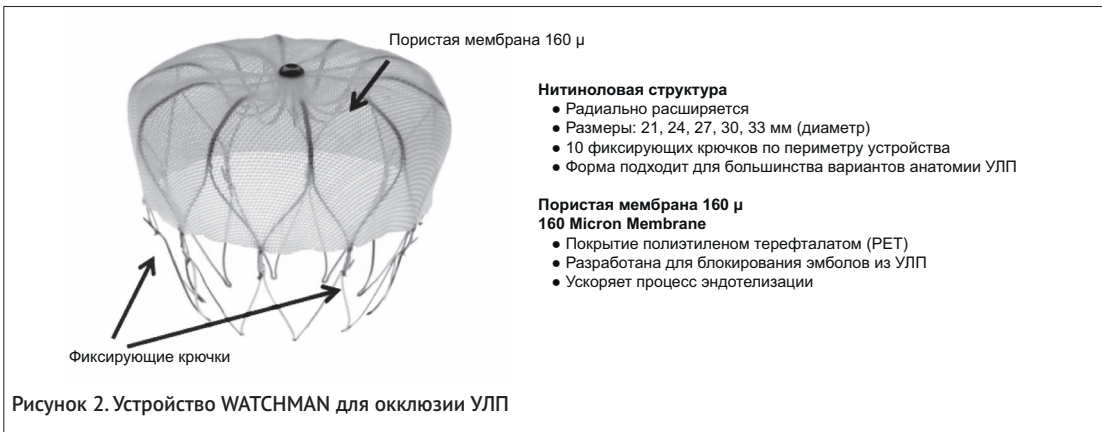


Рисунок 1. Тромбоз ушка ЛП у больного с ФП (ЧП ЭХО КГ)

дельных клинических случаев или небольших когортных исследований [22]. Известно единственное рандомизированное испытание, включившее 215 больных ИБС с сопутствующей ФП, подвергнутых коронарному шунтированию [23]. Частота ИИ составила 11,6% в течение года после стандартной операции шунтирования и только 2,6% при дополнительной изоляции УЛП (сведения об антикоагулянтном лечении в сравниваемых группах, к сожалению, не представлены). Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, эксперты ЕКО [3] сочли возможным рекомендовать иссечение либо изоляцию УЛП у больных с ФП, подвергаемых открытой операции на сердце (класс доказанности IIb).

По вполне понятным причинам такое лечение не может быть применено к подавляющему большинству больных с неклапанной ФП. Альтернативой открытой операции, вероятно, может стать эпикардальное клипирование УЛП, выполняемое при торакокопии. Во всем мире пока проведено всего лишь около 150 торакоскопических процедур [24, 25]. Значительно шире применяются эндоваскулярные вмешательства на УЛП с использованием различных окклюдрующих устройств. В настоящее время доступными для коммерческого использования в Европе являются устройства WATCHMAN (производитель Boston Scientific, США) и Amplatzer Cardiac Plug (производитель St. Jude Medical, США) [3, 26, 27]. Имплантация обоих устройств выполняется путем катетеризации венозной системы с последующим доступом в левое предсердие через межпредсердную перегородку. Существует возможность подбора диаметра того или иного окклюдера в зависимости от формы и размера УЛП, определяемых при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭХО КГ) и контрастных исследованиях.

На сегодняшний момент наибольший опыт имплантаций накоплен с устройством WATCHMAN. Как показано на *рисунке 2*, это устройство представляет собой саморасширяющийся эластичный проволочный каркас из сплава никеля и титана (нитинол), покрытый пористой мембраной.



В пилотных программах [28–33] был продемонстрирован приемлемый профиль эффективности и безопасности процедуры эндоваскулярной окклюзии УЛП, что послужило основанием для организации в 2005 г. крупного рандомизированного проспективного исследования PROTECT AF [34], в котором устройство WATCHMAN сравнивалось с длительной терапией варфарином. В исследование включались больные с неклапанной ФП, имеющие хотя бы один фактор риска развития ИИ по шкале CHADS₂. Критериями исключения являлись: снижение фракции левого желудочка (< 30%), невозможность терапии варфарином либо показания к его приему, отличные от ФП. Также не включались больные с высоким риском развития атеротромботического ИИ – имеющие подвижные бляшки в аорте и/или симптомное атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы. На этапе скрининга больным выполнялось ЧП ЭХО КГ для исключения специфичных для данного исследования противопоказаний – тромбоза ушка ЛП, аневризмы межпредсердной перегородки и открытого овального окна со сбросом крови слева направо.

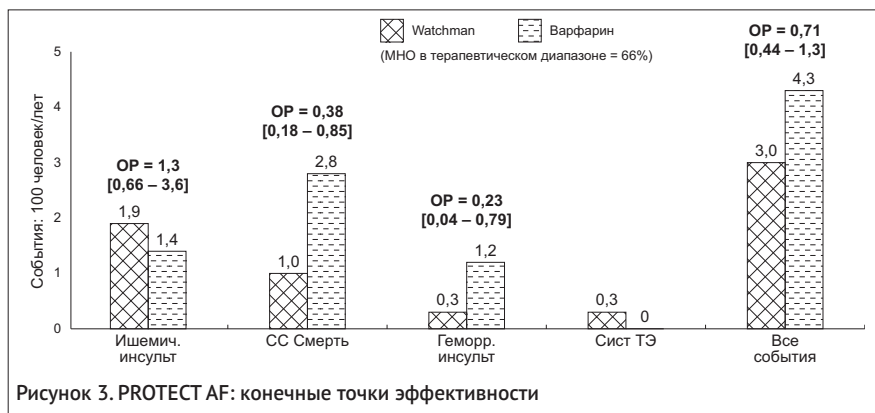
Имплантация устройства WATCHMAN проводилась на фоне внутривенного введения гепарина с переходом на терапию варфарином, прекращавшуюся через 45 дней в случае оптимального позиционирования устройства и отсутствия значимого остаточного кровотока в УЛП при контрольной ЧП ЭХО КГ. После отме-

ны варфарина назначалась двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом на срок до 6 месяцев после вмешательства, по прошествии которого была рекомендована монотерапия АСК в течение неопределенно долгого времени. В контрольной группе больные получали варфарин (МНО 2,0–3,0). Критериями эффективности того или иного лечения были случаи инсульта (ишемического и геморрагического), сосудистой смерти и системных ТЭ, критериями безопасности – случаи крупных кровотечений и осложнений, связанных с имплантацией устройства WATCHMAN (гемоперикард, дислокация, инсульт во время процедуры и др.).

Из 707 больных, включенных в PROTECT AF, 463 человека было рандомизировано для инвазивного лечения (устройство WATCHMAN). Остальные получали стандартную антикоагулянтную терапию. Учитывая имевшиеся критерии исключения, неудивительно, что наиболее тяжелые больные в исследование не вошли. Так, около 30% больных имели всего лишь один балл по шкале CHADS₂, что свидетельствует об относительно невысоком риске развития инсульта. Данный факт, безусловно, следует учитывать при интерпретации результатов исследования.

В начале 2013 г. были опубликованы данные более чем двухлетнего наблюдения за больными, включенными в PROTECT AF [35].

Как показано на *рисунке 3*, имплантация устройства WATCHMAN оказалась сопоставимой

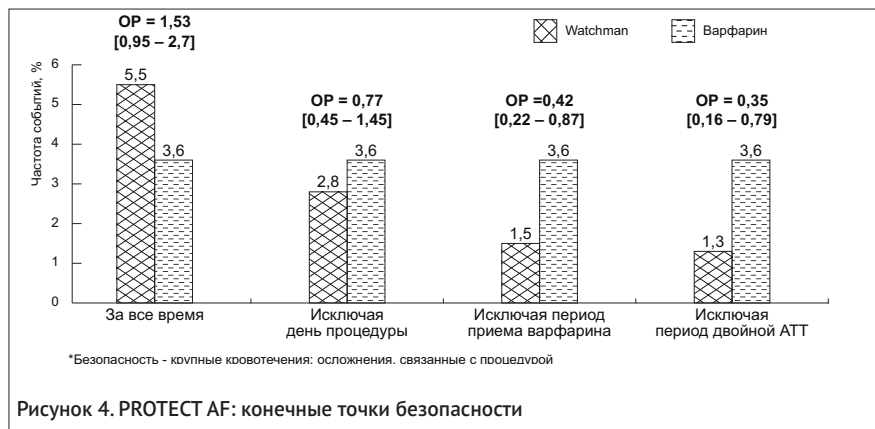


с терапией варфарином в отношении предотвращения ишемических событий – ИИ, сосудистой смерти и системных ТЭ (основные конечные точки эффективности). Явное преимущество окклюзии УЛП было продемонстрировано в отношении развития геморрагического инсульта, что представляется вполне логичным, учитывая прекращение антикоагуляции через полтора месяца после вмешательства у большинства (~90%) пациентов. Следует обратить внимание, что в группе контроля терапия АВК отвечала существующим стандартам качества (см. выше) и целевые значения МНО поддерживались на протяжении 66% всего периода наблюдения.

В целом безопасность инвазивного подхода к лечению несколько уступала терапии варфарином: за все время наблюдения суммарная частота крупных кровотечений и осложнений, связанных с процедурой, составила 5,5% против 3,3% соответственно (рис. 4). При исключении из анализа событий, возникших в день вмешательства (по сути, такой подход предусматривал учет исключительно геморрагических осложнений), подгруппа WATCHMAN, напротив, выглядела предпочтительнее антикоагулянтного лечения. Достоверное снижение риска развития геморрагий у больных, подвергнутых окклюзии УЛП, было зарегистрировано после прекращения приема варфарина (ОР = 0,42) и после отмены двойной антитромбоцитарной терапии (ОР = 0,35).

Учитывая изложенное, крайне актуальным является повышение безопасности самой инвазивной процедуры. В начале 2013 г. был опубликован объединенный анализ осложнений имплантации окклюзирующего устройства, зарегистрированных в исследовании PROTECT AF и регистре CAP [36]. Напомним, что активная фаза исследования PROTECT AF продолжалась с февраля 2005 по июнь 2008 г. По истечении этого срока центры, участвовавшие в исследовании PROTECT AF, продолжили имплантации устройства WATCHMAN в рамках регистра CAP в период с августа 2008 по апрель 2010 г. В обсуждаемый анализ вошло 1 002 больных (542 из исследования PROTECT AF и 460 из регистра CAP), в отношении которых была предпринята попытка инвазивного вмешательства. Наиболее частыми осложнениями, зарегистрированными в программах PROTECT AF и CAP, были: гемоперикард, вызывающий нестабильность гемодинамики (3,8%); тромбоз устройства (4,2%); дислокация Watchman из УЛП (\approx 0,6%), а также инсульт во время процедуры (0,9%), обусловленный воздушной и/или тромботической эмболией.

Накопление опыта оперирующих хирургов оказывало существенное влияние на исходы окклюзии УЛП. Наряду с достоверным уменьшением продолжительности процедуры с 67 до 50 минут отмечено повышение ее успешности и снижение риска развития осложнений. Так, если в начале исследования PROTECT AF



частота развития гемоперикарда составляла 6,3%, а частота всех жизнеугрожающих осложнений – 10,0%, то в регистре CAP указанные события были зарегистрированы только у 2,2% и 3,7% больных соответственно (табл. 1).

Рандомизированное исследование III фазы PREVAIL [37], начатое в августе 2010 г. и включившее на сегодняшний день 407 больных, также направлено в первую очередь на оценку основных показателей безопасности процедуры окклюзии УЛП. Его предварительные результаты, представленные на сайте <http://www.theheart.org> [38], были приурочены к открытию ежегодной сессии Американского Колледжа Кардиологов (март 2013 г.). Прежде всего необходимо отметить, что успешность окклюзии УЛП в исследовании PREVAIL достигла 95,1% (в регистре CAP – 95%). Частота первичной конечной точки, определенной как сумма событий (смерть, ИИ, системные ТЭ, периоперационные осложнения, требующие вмешательства), в первые 7 дней после имплантации устройства WATCHMAN составила 2,2%. Расширенный анализ, учитывавший все сосудистые осложнения за этот период времени, продемонстрировал увеличение частоты комбинированной конечной точки до 4,4%. Аналогичный показатель в регистре CAP составлял 4,1%.

Таким образом, исследование PREVAIL подтвердило данные регистра CAP, касающие-

ся относительной безопасности процедуры окклюзии УЛП устройством WATCHMAN. Естественно, что для исследования III фазы, каким является PREVAIL, очень важными могли бы быть сведения о длительной профилактике ИИ и системных ТЭ, полученные в ходе проспективного наблюдения. Дизайн PREVAIL предполагал рандомизацию в соотношении 2:1 для имплантации окклюдера и стандартного антикоагулянтного лечения. Организаторы PREVAIL учли особенности предшествующих испытаний с устройством WATCHMAN, предусмотрев включение больных с более высоким риском ИИ. Так, около 50% пациентов, включенных в обсуждаемое исследование, были старше 75 лет, 33,8% имели сахарный диабет, 23,4% – сердечную недостаточность, 27,5% ранее переносили ИИ или транзиторную ишемическую атаку, а средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,6.

По предварительным данным, частота развития ИИ/ТЭ оказалась неожиданно низкой и не различалась между группами инвазивного и консервативного лечения. Так, в контрольной группе (варфарина) она составила всего лишь 0,7 случаев на 100 пациентов/лет. Для сравнения в исследовании RE-LY данный показатель равнялся 1,7, а в исследовании ROCKET-AF – 2,2. Организаторы исследования PREVAIL объясняют это тем, что подавляющее большинство

Таблица 1.

Безопасность процедуры имплантации WATCHMAN в исследовании PROTECT AF и в регистре CAP

	PROTECT AF, n = 542 Февраль 2005 – июнь 2008 г.		Регистр CAP, n = 460 Август 2008 – апрель 2010 г.	P
	начало исследования	завершение исследования		
Продолжительность процедуры, мин	67 ± 36	58 ± 33	50 ± 21	<0,01
Неуспех процедуры, %	11,8%	9,2%	5,0%	0,001
Конечные точки безопасности* в первые 7 дней	10,0%	5,5%	3,7%	<0,01
Гемоперикард в первые 7 дней	6,3%	3,7%	2,2%	0,02
Инсульт, связанный с процедурой	1,1%	0,7%	0	0,04

* гемоперикард/гампонада; инсульт, связанный с процедурой; тромбоемболия с устройства

(около 80%) пациентов не завершили запланированный период 18-месячного проспективного наблюдения. Таким образом, оценивать долгосрочную эффективность устройства WATCHMAN на основании данных PREVAIL было бы преждевременным. Очевидно, это будет возможно после завершения исследования, которое ожидается в декабре 2013 г.

Испытания инвазивных методов профилактики ИИ у больных ФП вызвали активную дискуссию. Так, один из ведущих специалистов в области антикоагулянтного лечения, Stuart Connolly, выступая на конгрессе Европейского кардиологического общества (август 2012 г), высказывался против использования окклюдизирующих устройств [39]. Эксперт справедливо отметил, что УЛП не является единственным источником тромбозов, поэтому профилактика ИИ во многих случаях не может ограничиваться его простой механической окклюзией, приводящей к отмене антикоагулянтов. Было также обращено внимание на недостатки исследования PROTECT AF, связанные с включением значительного числа больных низкого риска (1 балл по шкале CHADS₂), которые часто не требуют агрессивного лечения. Естественно, что указанные недостатки затрудняют экстраполяцию данных PROTECT AF на более тяжелых пациентов, с которыми обычно приходится сталкиваться практическому врачу. Наконец, с точки зрения Dr. Connolly, неприемлемо высокой была частота периоперационных осложнений, в т.ч. в исследовательских центрах с большим опытом имплантации. Все эти факторы, безусловно, учитывались экспертами FDA и Американской коллегии кардиологов, отложившими принятие решения о возможности использования окклюдизирующих устройств УЛП до получения окончательных результатов текущих клинических исследований (в первую очередь, речь может идти об исследовании PREVAIL).

Альтернативной позиции придерживаются другие эксперты, в частности Gordon Tomaselli (Университет Johns Hopkins, США) [38]. Выполнение механической окклюзии УЛП предлагается больным с высоким риском ин-

сульта, которые не могут принимать антикоагулянты, в первую очередь из-за геморрагических осложнений. По мнению экспертов, подобные показания к имплантации устройства имеются у 5–10% больных с ФП. Одновременно подчеркивается, что существующей в настоящее время доказательной базы явно недостаточно для того, чтобы рекомендовать рутинное использование механических окклюдизирующих устройств при возможности осуществления адекватного антикоагулянтного лечения.

Именно эта точка зрения отражена в обновленных в 2012 г. рекомендациях экспертов Европейского кардиологического общества [3], впервые признавших возможность выполнения эндоваскулярной окклюзии УЛП у больных с ФП и высоким риском инсульта, имеющих противопоказания к длительной терапии пероральными антикоагулянтами (класс доказанности IIb). В заключение отметим, что технологии, связанные с окклюзией УЛП, в т.ч. – устройством WATCHMAN, активно совершенствуются. Ожидается появление нового (более удобного и безопасного для имплантации) поколения устройства. Есть все основания полагать, что накопление дополнительных данных об эффективности и безопасности инвазивного лечения повысит уровень убедительности соответствующих экспертных рекомендаций и откроет новые возможности для дифференцированного выбора метода профилактики ИИ у больных ФП.

Литература

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)//European Heart Journal. 2010. № 31. P. 2369–2429.
2. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association//Stroke. 2012. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a.

3. 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. P. 2719–2747.
4. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published correction appears//Arch Intern Med. 1994. № 154. P. 2254; Arch Intern Med. 1994. № 154. P. 1449–1457.
5. *White H.D., Gruber M., Feyzi J.*, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V//Arch Intern Med. 2007. Feb. 12. № 167 (3). P. 239–245.
6. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S.*, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009. № 361. P. 1139–1151.
7. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J.*, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011. № 365. P. 883–891.
8. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.*, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011. № 365. P. 981–992.
9. *Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D.*, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial// Lancet. 2010. № 376. P. 975–983.
10. Oral Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines//CHEST. 2012. № 141 (2) (Suppl). P. e44S–e88S.
11. *Whitton D.S., Sadowski J.A., Suttie J.W.* Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry. 1978. № 17 (8). P. 1371–1377.
12. *Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Wintzen A.R., van der Meer F.J., Vandenbroucke J.P., Briet E.* Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995. № 333 (1). P. 11–17.
13. *Abdelbafi z A.H., Wheeldon N.M.* Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. Clin Ther. 2004. № 26 (9). P. 1470–1478.
14. *Veeger N.J.G.M., Piersma-Wichers M., Tijssen J.G.P., Hillege H.L., van der Meer J.* Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venousthromboembolism//Br J Haematol. 2005. № 128 (4). P. 513–519.
15. *Sudlow M., Thomson R., Thwaites B.*, et al. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community//Lancet, 1998. № 352. P. 1167–71.
16. *Brass L.M., Krumholz H.M., Scinto J.M.*, et al. Warfarin use among patients with atrial fibrillation//Stroke, 1997. № 28. P. 2382–2389.
17. *Go A.S., Hylek E.M., Borowsky L.H.*, et al. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study//Ann Intern Med. 1999. № 131. P. 927–934.
18. *Эрлих А.Д., Давыденко М.Н., Маслова Е.С., Салыхова Т.Ю.* Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и антикоагулянтная терапия при ней в московской городской больнице. Однодневный скрининг. http://www.athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm.
19. *Witt D.M., Delate T., Garcia D.A.*, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding//Arch Intern Med. 2012. Oct. 22. № 172 (19). P. 1484–1491.
20. *Blacksbear J.L., Odell J.A.* Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation//Ann Thorac Surg. 1996. № 61. P. 755–759.
21. *Атьков О.Ю., Атауллаханова Д.М., Быкова Е.С.* Возможности чреспищеводной эхокар-

- диографии в диагностике тромбоза ушка левого предсердия при мерцательной аритмии//Кардиология. 1999. № 12. Т. 39. С. 58–63.
22. *Dawson A.G., Asopa S., Dunning J.* Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 10. 2010. P. 306–311.
23. *Healey J.S., Crystal E., Lamy A., et al.* Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke//*Am Heart J* 2005. № 150. P. 288–293.
24. *Salzberg S.P., Plass A., Emmert M.Y., et al.* Left atrial appendage clip occlusion: early clinical results//*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010. № 139. P. 1269–1274.
25. *Ailawadi G., Gerdisch M.W., Harvey R.L., et al.* Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial//*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011. № 142. P. 1002–9, 1009, e1.
26. *Alli O., Holmes D.R.* Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention *Curr Probl Cardiol* 2012. № 37. P. 405–441.
27. *Nietlispach F., Gloekler S., Khattab A. et al.* Percutaneous left atrial appendage closure//*European Geriatric Medicine* 3. 2012. P. 308–311.
28. *Ostermayer S.H., Reisman M., Kramer P.H.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high risk patients with non rheumatic atrial fibrillation: results from the international multicenter feasibility trials//*J Am Card Coll Cardiol.* 2005. № 46. P. 9–14.
29. *Sievert H., Lesh M.D., Trepels T., et al.* Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation – early clinical experience//*Circulation.* 2002. № 105. P. 1887–1889.
30. *Hanna I.R., Kolm P., Martin R., Reisman M., Gray W., Block P.C.* Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) six-month echocardiographic follow-up//*J Am Coll Cardiol.* 2004. № 43. P. 1868–1872.
31. *Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., et al.* The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial//*Am Heart J.* 2006. № 151. P. 956–961.
32. *Sick P.B., Schuler G., Hauptmann K.E., et al.* Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation//*J Am Coll Cardiol.* 2007. № 49. P. 1490–95.
33. *El-Chami M.F., Grow P., Eilen D., et al.* Clinical outcomes three years after PLAATO implantation//*Catheter Cardiovasc Interv.* 2007. № 69. № 704–707.
34. *Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. et al for the PROTECT AF Investigators.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial//*Lancet.* 2009. № 374. P. 534–542.
35. *Reddy V.Y., Doshi S.K., Sievert H., et al on behalf of the PROTECT AF Investigators.* 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.* 2013. № 127. P. 720–729.
36. *Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., 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. P. 417–424.
37. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01182441>
38. http://www.theheart.org/article/1515107.do?utm_medium=email&utm_source=20130404_monthly_mostPopular&utm_campaign=newsletter
39. <http://www.theheart.org/columns/trials-and-fibrillations-with-dr-john-mandrola/esc-2012-is-left-atrial-appendage-closure-the-therapy-of-choice-of-3.do>

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

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

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), занимают третье место в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту [1]. Заболеваемость ВТЭО в общей популяции также довольно высока и составляет 1–2 случая на 1 000 человек в год [2]. Кроме того, для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов, достигающая 25% в течение 5 лет [3]. По мнению многих исследователей, факторы, ассоциированные с увеличением риска рецидива ВТЭО, в большинстве случаев обусловлены недостаточно эффективной начальной антикоагулянтной терапией, а также недостаточной степенью антикоагуляции и длительностью приема антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

Антикоагулянтная терапия является основой лечения больных ВТЭО. В соответствии с текущими рекомендациями [4] стандартный подход к лечению предполагает использование парентеральных антикоагулянтов в течение 5–7 дней с последующим пероральным приемом антагонистов витамина К (АВК) не менее 3 месяцев. Известны две группы АВК: производные индандиола и кумарина. Представителем первой группы является фенилин, к кумариновым производным относятся аценокумарол и варфарин. По мнению экспертов, кумариновые производные обладают преимуществами над индандионовыми из-за лучших фармакокинетических свойств, обеспечивающих более предсказуемый и стабильный антикоагулянт-

ный эффект. Кроме того, основную часть доказательной базы эффективности АВК составляют исследования, в которых использовали производное кумарина варфарин. Поэтому эксперты рекомендуют при показаниях к АВК в первую очередь применять варфарин.

Рекомендуемый экспертами подход к лечению острого эпизода ВТЭО достаточно эффективен, но обременителен как для врачей, так и для пациентов. Несмотря на то, что варфарин является хорошо изученным препаратом с доказанной эффективностью, и к настоящему моменту в мире накоплен огромный опыт его применения при различных заболеваниях, терапия варфарином, тем не менее, имеет ряд особенностей, ограничивающих его использование. К ним относятся «узкое» терапевтическое окно, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), множественные лекарственные и пищевые взаимодействия варфарина, а также серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет 1–3% в год. Кроме того, начало действия варфарина наступает не сразу (через 12–72 часа), а насыщение препаратом в среднем заканчивается к восьмому дню, поэтому для подбора индивидуальной дозы и достижения оптимального уровня антикоагуляции требуется время.

Несмотря на определенные ограничения, варфарин длительное время оставался безальтернативным пероральным антикоагулянтом, поскольку был единственным препа-

ратом для длительного лечения, доказавшим свою эффективность в многочисленных клинических исследованиях. Известно, что его антикоагулянтный эффект реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X). Исследования последних лет показали, что существуют также генетические факторы, определяющие индивидуальную чувствительность больных к варфарину. В частности, такими факторами являются полиморфизмы генов, контролирующих изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), участвующий в метаболизме S-изомера варфарина, и молекулу-мишень варфарина – витамин-К-эпоксидредуктазу (VKORC1). Было установлено, что пациенты-носители мутантных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1 склонны к более частым геморрагическим осложнениям, особенно в дебюте лечения варфарином, отличаются менее стабильным уровнем антикоагуляции как на этапе подбора дозы, так и при длительном лечении,

также им требуются меньшие стартовые и поддерживающие дозы препарата. Учитывая это, а также уже упоминавшиеся недостатки варфарина, в последние годы проводится активный поиск новых пероральных антикоагулянтов с селективным механизмом действия и метаболизмом, отличным от варфарина.

Одними из новых пероральных антикоагулянтов являются дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан. Первый из них относится к прямым ингибиторам тромбина, остальные 2 препарата являются прямыми ингибиторами фактора Ха (*табл.*). В отличие от варфарина, новые антикоагулянты более удобны в использовании, поскольку их назначают в фиксированных дозах без лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции. Все три препарата зарегистрированы и разрешены к применению в нашей стране для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Тем не менее, известны и уже опубликованы результаты нескольких исследований,

Таблица.

Фармакология варфарина и новых пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	II, VII, IX, X (витамин-К-зависимые)	IIa	Ха	Ха
Кратность приема	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Доза	Индивидуальная	150 мг x 2 раза в день 110 мг x 2 раза в день	20 мг x 1 раз в день 15 мг x 1 раз в день при ХПН	5 мг x 2 раза в день 2,5 мг x 1 раз в день для ВР
Максимальный эффект	3–5 дней	1 час	2,5–4 часа	3 часа
Период полувыведения	40 часов	12–14 часов	7–11 часов	12 часов
Выведение почками (%)	0	80	35	25
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищевыми продуктами	Ингибиторы Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)
Необходимость лабораторного контроля	Да	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витамин К ₁ (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет

в которых были изучены возможности применения новых антикоагулянтов для лечения больных ВТЭО. Возможности использования дабигатрана были оценены в исследовании RE-COVER, ривароксабана – в исследовании EINSTEIN, апиксабана – в исследовании AMPLIFY-EXT. В первых двух исследованиях новые антикоагулянты сравнили с варфарином, в исследовании AMPLIFY-EXT сравнили между собой и с плацебо лечебную и профилактическую дозы апиксабана. В одном из исследований программы EINSTEIN ривароксабан также сравнили с плацебо. Все исследования были многоцентровыми, проспективными, рандомизированными, двойными-слепыми. Поскольку один из первых прямых ингибиторов тромбина – ксимелагатран – оказался гепатотоксичным и по этой причине был запрещен к использованию и снят с производства, то особое внимание в этих исследованиях уделяли контролю за функциональным состоянием печени. Сразу отметим, что ни один из новых антикоагулянтов не обнаружил признаков гепатотоксичности.

Дабигатрана этексилат – это пролекарство, не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза превращается в дабигатран, который является мощным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Дабигатран ингибирует свободный и фибрин-связывающий тромбин, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Важно, что дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Ранее выполненные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Так, исследование RE-MODEL [5, 6] показало, что эффективность и безопасность дабигатрана, назначаемого для профилактики

ВТЭО у больных после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, сопоставимы с таковыми эноксапарина. В исследовании RE-LY [7] было установлено, что в сравнении с варфарином для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий дабигатран в дозе 110 мг дважды в день является более безопасным при сопоставимой эффективности, а в дозе 150 мг дважды в день – более эффективным при одинаковой безопасности.

В исследовании RE-COVER [8] у больных ВТЭО сравнили 6-месячную терапию дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением варфарином (МНО 2,0–3,0). В исследование включили 2 539 пациентов с симптомным, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА. Изолированный ТГВ был у 69% из них, изолированная ТЭЛА – у 21%, сочетание ТГВ и ТЭЛА – у 10%. В группу дабигатрана рандомизировали 1 273 человека, в группу варфарина – 1 266. До рандомизации все пациенты получали парентеральные антикоагулянты в среднем 2–4 дня. Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами после рандомизации составила в среднем 9 дней. В группе варфарина значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, варьируя от 53% в первый месяц лечения до 66% в последний месяц. В целом значения МНО не достигали терапевтического диапазона 21% времени и превышали его 19% времени.

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

Частота больших кровотечений в группе дабигатрана оказалась чуть ниже, чем в группе варфарина, и составила 1,6% и 1,9% соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,45–1,48). По-

лученные результаты сопоставимы с данными исследования RE-LY [7], в котором сравнили терапию дабигатраном и варфарином у больных с фибрилляцией предсердий. В этом исследовании частота больших кровотечений у пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг дважды в день, также оказалась ниже, чем у больных, леченных варфарином. Кроме того, в обоих исследованиях частота малых кровотечений была меньше у больных, получавших дабигатран. В исследовании RE-COVER суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 5,6% в группе дабигатрана и 8,8% в группе варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,84; $p = 0,002$). Различий по локализации кровотечений между группами не было, за исключением того, что в группе дабигатрана обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. Частота любых кровотечений также оказалась ниже в группе дабигатрана – 16,1% против 21,9% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85), поэтому в целом 6-месячная терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29%.

Нужно отметить, что количество пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию в связи с развитием побочных эффектов, было выше в группе дабигатрана – 9,0% против 6,8% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,01–1,76; $p = 0,05$). В группе дабигатрана чаще возникали диспепсические расстройства – 2,9% против 0,6% ($p < 0,001$). Механизм возникновения диспепсических расстройств у пациентов, получающих дабигатран, в настоящее время неизвестен, тем не менее, ряд экспертов полагает, что причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в пеллетах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

Исследование RE-COVER имело определенные ограничения. Так, оно было выполнено у относительно молодых пациентов (средний возраст составил 55 лет) с сохранной функцией почек (более чем у 90% больных клиренс

креатинина превышал 50 мл/мин). Кроме того, 95% обследованных являлись представителями европеоидной расы. Поэтому необходимы дополнительные исследования с участием пациентов, основные особенности которых не были учтены в исследовании RE-COVER.

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь. Он метаболизируется посредством изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 и CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. В ряде исследований была показана эффективность ривароксабана для профилактики ВТЭО после больших ортопедических операций [9], для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [10] и для лечения больных острым коронарным синдромом [11].

Уникальность исследований с ривароксабаном у больных ВТЭО состоит в том, что для лечения острого эпизода ВТЭО ривароксабан использовали как единственный антикоагулянт (без назначения парентеральных антикоагулянтов). Это оказалось возможным после того, как в двух предварительных исследованиях – The Einstein-DVT Dose-Ranging Study [12] и ODIXa-DVT [13] – были изучены возможности использования ривароксабана в качестве монотерапии для лечения больных с ТГВ и определены дозы препарата. На основании результатов этих исследований была разработана программа EINSTEIN, объединившая 3 исследования с участием ривароксабана: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и EINSTEIN-Extension. В первых двух исследованиях, выполненных у пациентов с острым эпизодом ВТЭО, сравнили монотерапию ривароксабаном со стандартной терапией эноксапарином с последующим приемом варфарина (МНО 2,0–3,0). Дизайн обоих исследований был одинаковым, но в EINSTEIN-DVT включили больных с симптомными эпизодами ТГВ, а в EINSTEIN-PE – пациентов, перенесших ТЭЛА. Начальная доза ривароксабана составляла 15 мг дважды в день

в течение трех недель с последующим ежедневным приемом 20 мг 1 раз в день в течение 3, 6 или 12 месяцев лечения. Выбор достаточно высокой начальной дозы ривароксабана (15 мг 2 раза в день) был обусловлен двумя причинами. В ранее выполненных исследованиях [14–17] было показано, что невозможность обеспечить адекватную антикоагуляцию в начале лечения ассоциировалась с недопустимо высокой частотой рецидивов ВТЭО. Кроме того, в исследованиях фазы II [13, 18] использование ривароксабана дважды в день в первые 3 недели привело к более быстрой и ранней стабилизации состояния больных ВТЭО и лучшему регрессу тромбов, чем его прием 1 раз в день. Пациенты из группы стандартной терапии получали эноксапарин (1 мг/кг подкожно дважды в день), в течение 48 часов после рандомизации им назначали варфарин или аценокумарол. Терапию эноксапарином прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух дней подряд, но не ранее, чем через 5 дней от начала лечения. Не допускалось использование нестероидных противовоспалительных препаратов. По показаниям разрешали прием ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг/сут) и/или клопидогрела (75 мг/сут).

В исследование EINSTEIN-DVT [19] включили 3 449 пациентов, из них 1 731 больного рандомизировали в группу ривароксабана, 1 718 – в группу стандартной терапии. У подавляющего большинства пациентов был изолированный ТГВ и лишь у 8% – изолированная ТЭЛА. В группе стандартной терапии средняя продолжительность лечения эноксапарином составила 8 дней, на момент окончания которого значения МНО достигли терапевтического диапазона у 80,8% больных. В целом значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона 57,7% времени, варьируя от 54,1% в первый месяц лечения до 66,4% в последний месяц, не достигали терапевтического диапазона 24,4% времени и превышали его 16,2% времени.

Терапия ривароксабаном у больных ТГВ оказалась эффективнее стандартного лечения эноксапарином и АВК и сопровождалась снижением риска рецидива ВТЭО на 32%. Так, частота рецидивов ВТЭО составила 2,1% в группе ривароксабана и 3,0% в группе стандартной терапии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,44–1,04). На 21-й день лечения (на момент окончания терапии ривароксабаном в дозе 30 мг/сут) частота рецидивов ВТЭО была 1,2% в группе ривароксабана и 1,7% в группе стандартной терапии.

Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений была абсолютно одинаковой в обеих группах и составила 8,1% (ОР для ривароксабана 0,97; 95% ДИ 0,76–1,22; $p = 0,77$).

В исследование EINSTEIN-PE [20] включили 4 832 пациента, из них 2 419 рандомизировали в группу ривароксабана и 2 413 – в группу стандартной терапии. У 25% больных имел место сопутствующий симптомный эпизод ТГВ. В группе стандартной терапии средняя продолжительность лечения эноксапарином составила также 8 дней, на момент окончания которого значения МНО достигли терапевтического диапазона у 83% больных. В целом значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона 62,7% времени, варьируя от 57,8% в первый месяц лечения до 72,7% в последний месяц, не достигали терапевтического диапазона 21,8% времени и превышали его 15,5% времени.

У больных ТЭЛА терапия ривароксабаном не продемонстрировала преимуществ в отношении профилактики рецидивов ВТЭО перед стандартным лечением эноксапарином и АВК. Частота рецидивов ВТЭО составила 2,1% в группе ривароксабана и 1,8% в группе стандартной терапии (ОР 1,12; 95% ДИ 0,75–1,68). На 21-й день лечения (на момент окончания терапии ривароксабаном в дозе 30 мг/сут) частота рецидивов ВТЭО была 0,7% в группе ривароксабана и 0,9% в группе стандартной терапии.

Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 10,3% в группе ривароксабана и 11,4% в группе

стандартной терапии (ОР 0,90; 95% ДИ 0,76–1,07; $p = 0,23$). Частота больших кровотечений в группе ривароксабана оказалась в 2 раза ниже и составила 1,1% и 2,2% соответственно (ОР 0,49; 95% ДИ 0,31–0,79; $p = 0,003$).

Таким образом, результаты исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE свидетельствуют о том, что в сравнении со стандартной терапией эноксапарином и АВК монотерапия ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в первые 3 недели, затем 20 мг 1 раз в день) достаточно эффективна и безопасна в лечении острых эпизодов ВТЭО, а потому может быть реальной альтернативой традиционному лечению в определенных клинических ситуациях (например, при лечении острого эпизода ТГВ в амбулаторных условиях).

Исследование EINSTEIN-Extension [19] кардинально отличалось от двух предыдущих, т. к. было организовано для уточнения целесообразности продления терапии ривароксабаном у больных ВТЭО, завершивших основное 6–12-месячное лечение острого эпизода ВТЭО ривароксабаном или АВК. Важно отметить, что целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного курса лечения до конца не ясна и является предметом дебатов. Известно, что после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО остается довольно высоким в течение многих лет [21, 22]. Этот риск особенно высок среди больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО [22], частота рецидивов ВТЭО у которых достигает 20% в течение 2 лет после прекращения терапии АВК [23–26]. Продление лечения антикоагулянтами, безусловно, снижает риск рецидива ВТЭО, но ассоциируется с увеличением риска кровотечения, а также требует регулярного лабораторного контроля над терапией [4]. Поэтому считается, что прием антикоагулянтов может быть продолжен в том случае, если ожидаемая польза от продления терапии преобладает над потенциальным риском кровотечения.

Исследование EINSTEIN-Extension объединило 1 197 пациентов, среди которых 34,1% ра-

нее участвовали в исследовании EINSTEIN-DVT, 19,1% – в исследовании EINSTEIN-PE. При этом 602 человека были рандомизированы в группу ривароксабана (20 мг 1 раз в день в течение 6 или 12 месяцев), 594 – в группу плацебо, 1 больного исключили.

Результаты исследования EINSTEIN-Extension показали, что в сравнении с плацебо продление терапии ривароксабаном снижало риск рецидива ВТЭО на 82% и было сопряжено с невысоким риском серьезного кровотечения. Так, частота рецидивов ВТЭО составила 1,3% в группе ривароксабана и 7,1% в группе плацебо (ОР 0,18; 95% ДИ 0,09–0,39; $p < 0,001$). Большие кровотечения возникли у 4 пациентов (0,7%) из группы ривароксабана. В группе плацебо больших кровотечений не было ($p = 0,11$). Таким образом, 34 рецидива ВТЭО были предотвращены ценой 4 больших кровотечений. Однако с учетом клинически значимых малых кровотечений частота геморрагических осложнений в этом исследовании составила 1,2% в группе плацебо и 5,4% в группе ривароксабана. Эти кровотечения были преимущественно из слизистых оболочек, поэтому большинство пациентов (81%) возобновили или продолжили терапию. По мнению исследователей, в целом результаты исследования продемонстрировали для ривароксабана вполне приемлемое соотношение риск/польза.

Апиксабан – еще один представитель прямых ингибиторов фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Апиксабан ингибирует как свободный, так и связанный с тромбом фактор Ха, а также активность протромбиназы. Он не оказывает непосредственного влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени – CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2.

Апиксабан, назначаемый в дозе 5 мг дважды в день, доказал свою эффективность

в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [27, 28], а его применение в дозе 2,5 мг дважды в день оказалось эффективным в профилактике ВТЭО после больших ортопедических операций [29]. В отличие от исследований RE-COVER, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, в которых новые антикоагулянты использовали для лечения острого эпизода ВТЭО и сравнивали с варфарином, в исследовании AMPLIFY-EXT [30], как и в EINSTEIN-Extension, оценили целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного 6–12-месячного курса лечения, для чего сравнили два режима дозирования апиксабана между собой и с плацебо. Дополнительные цели исследования состояли в том, чтобы определить, насколько эффективна и безопасна низкая доза (2,5 мг дважды в день) апиксабана, и оценить влияние терапии апиксабаном на риск неблагоприятных артериальных тромботических событий.

В исследование включили 2482 больных, из них 840 пациентов рандомизировали в группу апиксабана 2,5 мг дважды в день, 813 – в группу апиксабана 5 мг дважды в день и 829 – в группу плацебо. Длительность лечения составила 12 месяцев.

Частота первичной конечной точки, включавшей симптомные рецидивы ВТЭО и/или связанные с ними летальные исходы, составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% – в группе апиксабана 2,5 мг и 1,7% – в группе апиксабана 5 мг.

Частота больших кровотечений составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% в группе апиксабана 2,5 мг и 0,1% в группе апиксабана 5 мг. Частота клинически значимых малых кровотечений была 2,3% в группе плацебо, 3,0% в группе апиксабана 2,5 мг и 4,2% в группе апиксабана 5 мг. Частота случаев смерти от любых причин составила 1,7% в группе плацебо, 0,8% в группе апиксабана 2,5 мг и 0,5% в группе апиксабана 5 мг.

Таким образом, у больных ВТЭО, завершивших основное 6–12-месячное лечение антикоагулянтами, продление терапии апикса-

баном как в лечебной (5 мг дважды в день), так и в профилактической (2,5 мг дважды в день) дозе оказалось эффективным и безопасным, поскольку сопровождалось значительным снижением риска рецидивов ВТЭО без увеличения риска больших кровотечений.

Обсуждая новые возможности в лечении и вторичной профилактике ВТЭО, было бы неправильно обойти вниманием ацетилсалициловую кислоту (АСК), хотя она является не антикоагулянтом, а антитромбоцитарным агентом. Длительное время считалось, что АСК не должна применяться ни для первичной, ни для вторичной профилактики ВТЭО. Потенциальная польза антитромботической терапии для вторичной профилактики ВТЭО была впервые показана в небольшом рандомизированном исследовании, включившем всего 39 пациентов [31]. Недавно были опубликованы результаты двух крупных рандомизированных исследований WARFASA [32] и ASPIRE [33], продемонстрировавших существенную пользу антитромботической терапии в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Цель обоих исследований заключалась в оценке целесообразности назначения АСК для профилактики рецидивов ВТЭО после окончания основного курса лечения АВК у больных с неспровоцированными эпизодами ВТЭО.

В исследование WARFASA включили 403 пациента с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭО, которые закончили 6–18-месячное лечение АВК. Рандомизацию проводили через 2 недели после окончания приема АВК. В группу АСК рандомизировали 205 человек, в группу плацебо – 197, 1 больного исключили. Пациенты получали АСК 100 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. Конечными точками были рецидивы ВТЭО и большие кровотечения.

Рецидивы ВТЭО возникли у 28 пациентов из группы АСК и у 43 пациентов из группы плацебо (6,6% против 11,2% в год; ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,93; $p = 0,02$) (медиана периода наблюдения составила 24,6 месяца). По одному пациенту в каждой группе имели большие кро-

вотечения. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сопоставима в обеих группах.

Таким образом, исследование WARFASA показало, что у больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО терапия АСК в дозе 100 мг/сут, начатая после окончания основного 6–18-месячного курса лечения АВК, снижает риск рецидива ВТЭО на 42% по сравнению с плацебо, не увеличивая при этом риск больших кровотечений. Снижение риска рецидива ВТЭО оказалось сопоставимо с таковым в ранее выполненных исследованиях, в которых оценили роль АСК в первичной профилактике ВТЭО [34–36]. Так, например, в метаанализе, выполненном Antiplatelet Trialists' Collaboration, прием АСК уменьшил заболеваемость ТГВ на 20% и тем самым снизил риск ТЭЛА на 69% у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений [34]. Важно отметить, что исследование WARFASA оказалось недостаточно мощным для оценки влияния терапии АСК на риск сердечно-сосудистых заболеваний, частота встречаемости которых среди больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО довольно высока [37]. В исследование также не включали больных с активным раком, клинически значимыми тромбофилиями и кровотечениями в период лечения антикоагулянтами, поэтому к этим группам пациентов полученные результаты неприменимы.

В исследовании ASPIRE включили 822 пациента, которые завершили терапию АВК после первого неспровоцированного эпизода ВТЭО, из них 411 были рандомизированы в группу АСК (100 мг/сут ежедневно) и 411 – в группу плацебо. Максимальная длительность лечения составила 4 года. Конечной точкой были рецидивы ВТЭО.

В течение периода наблюдения (медиана 37,2 месяца) рецидивы ВТЭО возникли у 73 пациентов в группе плацебо и у 57 в группе АСК (6,5% в год против 4,8% в год; ОР для АСК 0,74; 95% ДИ 0,52–1,05; $p = 0,09$). Суммарная частота неблагоприятных событий, включавших

рецидивы ВТЭО, инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистую смерть, оказалась ниже в группе АСК (8,0% в год в группе плацебо против 5,2% в год в группе АСК; ОР для АСК 0,66; 95% ДИ 0,48–0,92; $p = 0,01$). Группы не различались по частоте больших и клинически значимых малых кровотечений (0,6% в год в группе плацебо против 1,1% в год в группе АСК, $p = 0,22$).

В исследовании ASPIRE, в отличие от WARFASA, терапия АСК ассоциировалась лишь с незначительным снижением частоты рецидивов ВТЭО, но привела к уменьшению риска любых неблагоприятных сосудистых событий на 34%, не повышая при этом риск кровотечений. По ряду причин в исследование ASPIRE включили меньшее количество пациентов, чем планировали первоначально, возможно, именно поэтому снижение частоты рецидивов ВТЭО оказалось менее значительным, чем в исследовании WARFASA. В ASPIRE, напротив, удалось оценить влияние терапии АСК на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что не получилось в WARFASA. Поскольку характеристики больных, включенных в исследования ASPIRE и WARFASA, были сходными, был выполнен метаанализ [33], объединивший оба исследования. Результаты метаанализа показали значительные преимущества низких доз АСК над плацебо и продемонстрировали снижение риска как рецидива ВТЭО на 32% ($p = 0,007$), так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 34% ($p = 0,002$) без повышения риска кровотечений. Таким образом, результаты исследований ASPIRE и WARFASA свидетельствуют в пользу того, что терапия низкими дозами АСК (100 мг/сут) является эффективным средством вторичной профилактики после прекращения основного курса лечения пероральными антикоагулянтами у больных с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭО.

В обоих исследованиях использовали низкие дозы АСК (100 мг/сут), рекомендованные для вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных

заболеваний. Рандомизированные исследования низких доз АСК, назначаемых в различных клинических ситуациях, показали, что частота больших кровотечений на фоне приема АСК составляет менее 1% в год [38]. В то же время ежегодная частота больших кровотечений в период длительной терапии варфарином (МНО 2,0–3,0) у больных ВТЭО оценивается приблизительно в 2% [39]. В двух исследованиях у больных ВТЭО, получавших терапию варфарином низкой интенсивности (МНО 1,5–2,0), частота больших кровотечений оказалась сопоставима с таковой для АСК и составила соответственно 0,9% [40] и 1,1% в год [41]. Нужно отметить, что риск больших кровотечений на фоне терапии АСК в реальной клинической практике может быть выше.

Поскольку вопрос о целесообразности продления терапии антикоагулянтами или АСК после окончания основного курса антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО окончательно не решен, исследования в этой области продолжаются. Во всех выполненных к настоящему моменту исследованиях пероральные антикоагулянты или АСК сравнивали с плацебо, но не между собой. Как и ожидалось, эффективность пероральных антикоагулянтов, в частности, дабигатрана [42, 43] и ривароксабана [19], для вторичной профилактики ВТЭО оказалась значительно выше, чем у АСК. По сравнению с плацебо данные препараты снизили риск рецидива ВТЭО более чем на 80%. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, направленные на сравнение эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов между собой и с АСК. Поэтому значение АСК для вторичной профилактики ВТЭО пока не определено. Однако результаты исследований WARFASA и ASPIRE указывают на то, что в определенных клинических ситуациях АСК может использоваться как достаточно эффективное и относительно безопасное средство вторичной профилактики ВТЭО.

Возвращаясь к проблеме терапии острого эпизода ВТЭО, важно подчеркнуть необходи-

мость быстрого создания адекватной антикоагуляции именно в начале лечения. Результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что эффективность первого месяца лечения определяет исходы заболевания и прогноз больных ВТЭО. Именно в первый месяц антикоагулянтной терапии происходит наиболее активный лизис тромбов в глубоких венах конечностей, при этом отсутствие реканализации венозных окклюзий в первый месяц лечения на 90% снижает вероятность полного лизиса тромбов в глубоких венах к концу первого года антикоагулянтной терапии [44]. Кроме того, сохранение повышенного уровня Д-димера – лабораторного маркера фибринообразования – через один месяц лечения антикоагулянтами указывает на неблагоприятный прогноз, поскольку является независимым предиктором рецидива ТГВ в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии [45].

В нашем исследовании [44, 45] улучшение исходов ВТЭО являлось следствием более быстрой и полной реканализации окклюзивно тромбированных вен на фоне продления терапии эноксапарином до одного месяца по сравнению с коротким курсом нефракционированного гепарина и варфарина. Преимущества эноксапарина над традиционной терапией в отношении восстановления проходимости глубоких вен, на наш взгляд, были связаны именно с более ранним и быстрым созданием адекватной антикоагуляции. При этом мы склонны считать, что подобная эффективность не является прерогативой исключительно эноксапарина, ее вполне могут продемонстрировать и другие антикоагулянты, способные в короткие сроки обеспечить адекватную антикоагуляцию. С этих позиций использование новых пероральных антикоагулянтов представляется весьма перспективным. Назначение данных препаратов в фиксированных дозах обуславливает более быстрый (в сравнении с варфарином) антикоагулянтный эффект, поскольку не требует времени на подбор индивидуальной дозы. К моменту написания статьи риварокса-

бан уже одобрен европейскими экспертами для лечения острого эпизода ВТЭО. Многие эксперты считают, что далеко не всем больным с острым эпизодом ВТЭО требуется госпитализация, а в ряде случаев амбулаторное лечение даже более предпочтительно. В таких ситуациях использование новых пероральных антикоагулянтов представляется более удобным и безопасным, чем парентеральных. Несмотря на то, что в нашей стране дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан пока не разрешены для лечения больных ВТЭО, тем не менее, в проведенных исследованиях они зарекомендовали себя как достаточно эффективные и относительно безопасные антикоагулянты, способные стать реальной альтернативой парентеральным антикоагулянтам и варфарину в различных клинических ситуациях.

Литература

1. *Goldhaber SZ, Bounameaux H.* Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // *Lancet*. 2012. №379. P. 1835–1846.
2. *Spencer FA, Emery C, Lessard D. et al.* The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism // *J. Gen Intern. Med*. 2006. №21. P. 722–727.
3. *Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T. et al.* Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events // *JAMA*. 2005. №293. P. 2352–2361.
4. *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. P. e 419S– e 494 S.
5. *Eriksson BI, Dahl O.E., Rosencher N. et al.* Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // *J. Thromb. Haemost.* 2007. №5. P. 2178–2185.
6. *Eriksson BI, Dahl O.E., Rosencher N. et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet*. 2007. №370. P. 949–956.
7. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009. № 361. P. 1139–1151.
8. *Schulman S, Kearon C, Kakkar A.K. et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. №361. P. 2342–2352.
9. *Turpie A.G., Lassen M.R., Eriksson B.I. et al.* Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies // *Thromb. Haemost.* 2011. №105. P. 444–453.
10. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 883–891.
11. *Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2012. №66. P. 9–19.
12. *Buller H.R., Lensing A.W.A., Prins M.H. et al.* A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study // *Blood*. 2008. №112. P. 2242–2247.
13. *Agnelli G., Gallus A., Goldhaber SZ. et al.* Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study // *Circulation*. 2007. №116. P. 180–187.
14. *Barritt D.W., Jordan S.C.* Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial // *Lancet*. 1960. №1. P. 1309–1312.
15. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. №357. P. 1094–1104.
16. *Brandjes D.P.M., Heijboer H., Buller H.R. et al.* Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of



На правах рекламы

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 \geq 75 лет, возраст \leq 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



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

ЛП-000872 от 18.10.2011

- proximal-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 1992. №327. P. 1485–1489.
17. *Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L. et al.* Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial // *JAMA.* 2005. №293. P. 681–689.
 18. *Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G. et al.* Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention // *Clin. Pharmacokinet.* 2011. №50. P. 675–686.
 19. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2010. №363. P. 2499–2510.
 20. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. №366. P. 1287–1297.
 21. *Schafer A.I.* Venous thrombosis as a chronic disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. №340. P. 955–956.
 22. *Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A. et al.* The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* 1996. №125. P. 1–7.
 23. *Schulman S., Rbedin A-S., Lindmarker P. et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 1995. №332. P. 1661–1665.
 24. *Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al.* Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2001. №345. P. 165–169.
 25. *Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al.* Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* 2003. №139. P. 19–25.
 26. *Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 1999. №340. P. 901–907.
 27. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 981–992.
 28. *Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №364. P. 806–817.
 29. *Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F. et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials // *J. Bone. Joint Surg. Br.* 2012. №94. P. 257–264.
 30. *Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al.* for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2013. №368. P. 699–708.
 31. *Steele P.* Trial of dipyridamole-aspirin in recurring venous thrombosis // *Lancet.* 1980. №2. P. 1328–1329.
 32. *Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al.* Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. №366. P. 1959–1967.
 33. *Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al.* Low-Dose Aspirin for Prevention Recurrent Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2012. №367. P. 1979–1987.
 34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients // *BMJ.* 1994. №308. P. 235–246.
 35. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial // *Lancet.* 2000. №355. P. 1295–1302.
 36. *Grady D., Wenger N.K., Herrington D. et al.* Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study // *Ann. Intern. Med.* 2000. №132. P. 689–696.
 37. *Becattini C., Agnelli G., Prandoni P. et al.* A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism // *Eur. Heart. J.* 2005. №26. P. 77–83.
 38. *Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G.* Antiplate-

- let drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008. №133. Suppl. P. 199 S–233 S.
39. *Linkins LA, Choi P.T., Douketis J.D.* Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for with venous thromboembolism: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2003. №139. P. 893–900.
40. *Ridker P.M., Goldhaber SZ, Danielson E. et al.* Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2003. №348. P. 1425–1434.
41. *Kearon C., Ginsberg JS, Kovacs M.J. et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2003. №349. P. 631–639.
42. *Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ. et al.* Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2011. №9. Suppl. 2. P. 731–732.
43. *Schulman S, Baanstra D, Eriksson H. et al.* Dabigatran vs. placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2011. №9. Suppl. 2. P. 22–22.
44. *Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. и др.* Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. №8. С. 33–37.
45. *Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. [и др.]* Независимые предикторы рецидива тромбоза глубоких вен (результаты проспективного 18-месячного наблюдения) // *Кардиология.* 2010. Т. 50. №12. С. 52–58.

ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБИНА И ЕГО ФУНКЦИИ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева

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

Система гемостаза обеспечивает сохранение жидкого состояния крови в пределах кровеносных сосудов, быстрое образование локальных тромбов в зоне повреждения стенки сосуда и их растворение после восстановления поврежденной области. Достигается это благодаря множественным взаимодействиям компонентов стенки сосуда, клеток крови и плазменных факторов.

Традиционно процесс гемостаза принято подразделять на последовательные, дополняющие друг друга этапы:

- локальная вазоконстрикция
- адгезия тромбоцитов к поврежденному участку сосуда
- образование тромбоцитарной пробки (первичный гемостаз)
- образование фибрина, стабилизирующего тромбоцитарные агрегаты (вторичный гемостаз)
- растворение тромбов (фибринолиз), обеспечивающее восстановление кровотока после регенерации стенки сосуда.

Основанием для выделения в процессе гемостаза отдельных этапов служило то, что в условиях эксперимента каждый из них можно моделировать независимо от других. Однако в действительности перечисленные этапы тесно взаимосвязаны и во многом регулируются одним ферментом – тромбином.

Классическая схема реакций системы свертывания крови

В 1964 г. Davie E.W., Ratnoff O.D. [1] и MacFarlane R.G. [2] предложили схему, опи-

сывающую последовательность реакций активации компонентов плазмы, участвующих в свертывании крови. Вскоре в схему была внесена модификация, заключающаяся в выделении 2-х альтернативных путей активации свертывания крови *in vitro*: «внутреннего пути», инициирующегося при контакте крови с чужеродной поверхностью (стекло, каолин), и «внешнего пути», инициатором которого является тканевой фактор (ТФ), содержащийся в стенке сосуда (рис. 1). Представление о наличии 2-х альтернативных путей активации хорошо согласовалось с данными о влиянии дефицита того или иного фактора свертывания на скорость образования фибрина в одном из 2-х скрининговых тестов – активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) или протромбиновом тесте (ПТ-тест). Оно послужило основой для разработки относительно простого алгоритма выявления дефектного звена в системе свертывания крови, но не позволяло объяснить, почему дефицит факторов контактной активации не связан с повышенной кровоточивостью, а дефицит стоящих ниже в каскаде свертывания факторов VIII и IX (гемофилия А или В) проявляется в виде тяжелых геморрагий.

Объяснить эти факты удалось благодаря исследованиям, выполненным в 1980–1990-е гг., результаты которых привели к существенной модификации классической схемы реакций активации свертывания крови [3–7]. Во-первых, было установлено, что комплекс ТФ-фактор VIIa – «теназа внешнего пути» активирует не только фактор X, но и фактор IX. Во-вторых, было показано, что комплекс факторов VIIIa и IXa – «теназа внутреннего пути» активирует фактор X

со скоростью в 50–100 раз большей, чем «теназа внешнего пути». В-третьих, было показано, что фактор XI может активироваться тромбином при участии гликопротеина Iba тромбоцитов, или полифосфатов. Эти данные послужили основанием для внесения существенных модификаций в схему реакций активации свертывания крови (рис. 2).

Динамическая модель активации системы свертывания крови

Очень важные для понимания физиологии гемостаза данные были получены при исследовании динамики образования тромбина. Оказалось, что в начальном периоде активации свертывания крови тромбин образуется с относительно низкой скоростью, затем в процессе наступает перелом и его скорость резко возрастает. Следовательно, в образовании тромбина выделяют две фазы – инициации и распространения (тромбиновой вспышки). Причем эти фазы обеспечиваются разными факторами, регулируются разными ингибиторами и протекают на разных клетках.

Инициация активации свертывания крови происходит на поверхности клеток, в состав мем-

бран которых входит ТФ, а фаза распространения на поверхности активированных тромбоцитов. Тканевой фактор постоянно экспрессируется только клетками стенки сосудов, которые в норме с кровью не контактируют. Эндотелий и моноциты могут экспрессировать ТФ под воздействием повреждающих стимулов, что может быть одним из механизмов развития синдрома ДВС.

Повреждение стенки сосудов открывает доступ плазменных факторов свертывания к клеткам, экспрессирующим тканевой фактор. Фактор VIIa, связавшийся с этими клетками, инициирует активацию фактора X, который в этих условиях может активировать протромбин, хотя и с низкой скоростью. Образующийся тромбин далее может значительно усилить свое образование, активируя тромбоциты, а также факторы V и VIII.

При дефиците факторов VIII или IX (гемофилии A и B) тромбина образуется много меньше, чем в норме, т. к. нарушаются две реакции, посредством которых тромбин может усилить свое образование, обеспечивая развитие фазы распространения. У больных гемофилией C (дефицит фактора XI) нарушена только одна из этих реакций и по образованию тромбина они занимают промежуточное положение между нормой

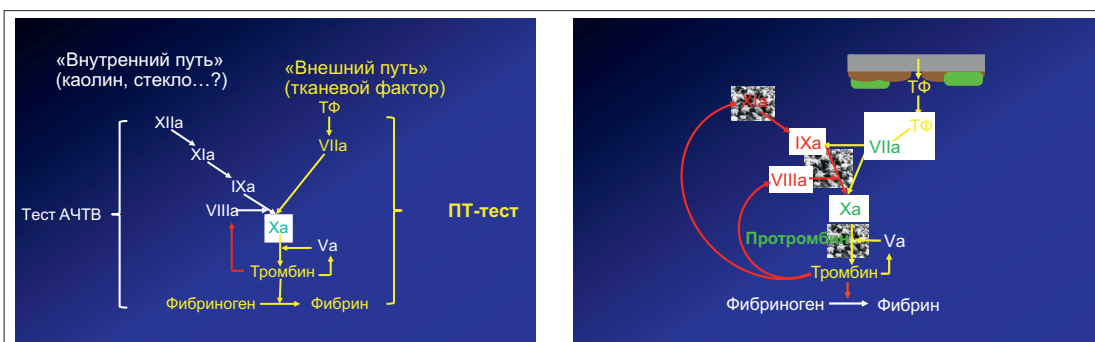


Рисунок 1. Классическая схема реакций активации свертывания крови

Рисунок 2. Схема реакций активации свертывания крови. Пусковой реакцией является связывание ТФ с фактором VIIa. Этот комплекс активирует факторы IX и X. Образующийся фактор Xa обеспечивает начальную генерацию тромбина, который активирует тромбоциты и часть факторов V и VIII. Фактор VIIIa формирует на поверхности активированных тромбоцитов комплекс с фактором IXa – «теназу внутреннего пути», которая значительно повышает скорость образования фактора Xa и тромбина. Тромбин далее усиливает свое образование, активируя факторы V, VIII и XI

и больными гемофилией А или В. По характеру кровотечений гемофилия С относится к мягким формам. Спонтанные кровотечения случаются редко, преимущественно кровотечения случаются при повреждении тканей с повышенной фибринолитической активностью [8].

Тромбоциты играют очень важную роль в образовании тромбина *in vivo* [5–7]. Во-первых, благодаря способности к адгезии и наличию множественных механизмов активации эти клетки скапливаются в области повреждения сосуда. Во-вторых, только тромбоциты обладают участками специфического связывания факторов VIII, V, IX, XI и тромбина, что обеспечивает локальное повышение концентрации этих факторов в области формирования первичной тромбоцитарной пробки. В-третьих, при активации тромбоциты экспрессируют прокоагулянтные фосфолипиды. На их поверхности формируются «теназный» (факторы VIIIa-IXa+X) и «протромбиназный» (факторы Va-Xa+протромбин) комплексы, в которых активация фактора X и протромбина протекает в тысячи раз быстрее, чем в растворе. Наконец, на поверхности активированных тромбоцитов тромбин активирует фактор XI, что представляет собой альтернативный фактору XIIa механизм активации «внутреннего пути» свертывания крови [9].

В условиях артериального кровотока только тромбоциты могут обеспечить эффективное образование тромбина, а образование тромбина необходимо для стабилизации агрегатов тромбоцитов. Исследование динамики образования тромбов *in vivo* показало, что формирование тромбоцитарной пробки и образование фибрина протекают практически одновременно [10], а инактивация генов факторов IX или XI, обеспечивающих усиление тромбином своего образования, значительно замедляет образование артериальных тромбов [11]. В завершение данного раздела отметим, что поскольку активированные тромбоциты экспонируют участки специфического связывания фибриногена и факторов свертывания, которые обеспечивают образование основного количества тромби-

на, то таким образом, фактически реализуется и один из механизмов, обеспечивающих локализацию свертывания крови в области повреждения сосуда. Кроме этого, факторы IXa и Xa в составе «теназного» и «протромбиназного» комплексов в значительной степени защищены от инактивации антитромбином, т. к. кофакторы и субстраты, формирующие эти комплексы, создают стерические препятствия для связывания ингибитора с протеиназами.

Система противосвертывания

В данном обзоре мы ограничимся лишь кратким описанием 3-х наиболее изученных систем, которые, используя разные механизмы, контролируют образование тромбина и его активность на нескольких уровнях и фактически дополняют друг друга.

Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ). В середине 1980-х гг. в крови был идентифицирован новый ингибитор свертывания крови с необычным механизмом действия. При его участии продукт реакции – фактор Xa ингибировал свой активатор – комплекс фактор VIIa-ТФ, причем ингибирование началось лишь после образования определенного количества фактора Xa. Дальнейшие исследования показали, что ИПТФ должен вначале связаться с активным центром фактора Xa, а затем уже этот комплекс связывается с комплексом фактор VIIa-ТФ. Прочность взаимодействия ингибиторных доменов с активными центрами факторов Xa и VIIa значительно повышается при образовании комплекса, состоящего из 4-х компонентов: фактор Xa – ИПТФ – фактор VIIa – ТФ. Недавно показано, что протеин S на порядок повышает эффективность связывания ИПТФ с факторами Xa и VIIa [12].

Исследование связи уровня ИПТФ с риском тромбозов затруднено тем, что в организме этот ингибитор распределен на несколько пулов. Основное количество ИПТФ (~80%) связано с эндотелием. Большая часть циркулирующего в кровотоке ингибитора находится

в комплексе с липопротеинами, и только ~2% приходится на свободную, обладающую наибольшей активностью, форму [13]. Врожденный дефицит ИПТФ у человека не описан, однако тот факт, что у мышей инактивация гена ИПТФ приводит к внутриутробной гибели плода, свидетельствует о важной роли этого ингибитора в регуляции образования тромбина.

Антитромбин. Антитромбин (приставка III в настоящее время не используется) ингибирует протеазы системы свертывания, образуя с ними ковалентный комплекс. Скорость ингибирования значительно повышается в присутствии сульфатированных олигосахаридов, одним из которых является гепарин. Минимальной структурой гепарина, обеспечивающей увеличение скорости ингибирования, является последовательность из 5-ти остатков сахара, содержащая 4 специфически расположенные сульфогруппы. Связывание с этой структурой повышает на 3 порядка скорость ингибирования. Молекулы гепарина, содержащие более 18 звеньев, могут еще на порядок повышать скорость ингибирования, выполняя роль матрицы, обеспечивающей эффективное взаимодействие протеазы с ингибитором. Эффект матрицы проявляется в случае ингибирования тромбина и факторов IXa и XIa, но не фактора Xa, который с гепарином не связывается. В кровеносных сосудах активация антитромбина обеспечивается гликопротеидами люминальной поверхности эндотелия, содержащими гепарансульфат. Связывание антитромбина с этими структурами является одним из механизмов, обеспечивающих антитромботические свойства эндотелия.

Система протеина С. Эндотелий сосудов не только инактивирует тромбин, но и может с помощью тромбина прерывать каскад коагуляции. Осуществляется это с помощью системы протеина С, основными компонентами которой являются два циркулирующих в плазме витамин К-зависимых белка – протеины С и S и два компонента мембран эндотелия – тромбомодулин и рецептор протеина С. Тромбин, вымывающийся из зоны тромбообразования,

при контакте с неповрежденным эндотелием связывается с тромбомодулином. Это связывание изменяет субстратную специфичность тромбина. Он теряет прокоагулянтные свойства (способность активировать тромбоциты, факторы V и VIII, свертывать фибриноген), но приобретает способность активировать связанный с эндотелиальным рецептором протеин С. Активированный протеин С при участии протеина S расщепляет факторы Va и VIIIa, что приводит к распаду «теназного» и «протромбиназного» комплексов, и входившие в их состав протеиназы инактивируются антитромбином.

Функции тромбина

Тромбин был открыт как фермент, образующий фибрин – структурную основу тромба. Его первое историческое название – фибрин-фермент. Дальнейшие исследования показали, что функции тромбина намного шире (рис. 3).

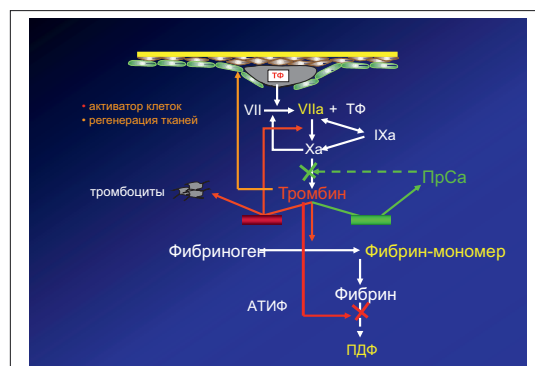


Рисунок 3. Тромбин – многофункциональный фермент. В области повреждения эндотелия тромбин стимулирует свое образование, активируя тромбоциты и факторы свертывания крови, а также провоспалительные реакции. При связывании с тромбомодулином неповрежденного эндотелия он активирует протеин С, который прерывает каскад свертывания и обладает противовоспалительными функциями. Кроме этого, комплекс тромбин-тромбомодулин активирует прокарбоксипептидазу В, получившую название активированного тромбином ингибитора фибринолиза, который замедляет фибринолиз и инактивирует C5a компонент комплемента

Разнообразие функций обеспечивается тем, что помимо активного центра тромбин обладает участками специфического узнавания многочисленных субстратов и кофакторов, связывание с которыми определяет направленность его действия. Исследование динамики появления маркеров реакций катализируемых тромбином при свертывании крови *in vitro* показало, что в первую очередь тромбин активирует тромбоциты, затем фактор XIII, далее фактор V, фибриноген и фактор VIII [14]. Свертывание фибриногена происходит примерно в точке перехода фазы инициации в фазу распространения, когда количество образовавшегося тромбина составляет ~5% от максимального. Тромбин, который продолжает генерироваться уже после свертывания фибриногена, необходим для повышения механической и протеолитической стабильности фибрина.

Одним из механизмов стабилизации является активация фактора XIII, который образует межмолекулярные и внутримолекулярные «сшивки» мономеров фибрина, повышающие механическую стабильность тромбов, а также «сшивает» с фибрином два ингибитора фибринолиза – ингибитор активаторов плазминогена типа 1 (ИАП-1) и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ) [15]. Поскольку АТИФ является проферментом, степень активации которого зависит от концентрации тромбина, то его недостаточная активация может быть одной из причин кровоточивости при гемофилиях [16]. В ряде работ показано, что добавление ингибиторов фибринолиза может повышать эффективность заместительной терапии у больных тяжелыми формами гемофилии [17]. О важной роли тромбина в регуляции протеолитической стабильности фибрина свидетельствует также то, что практически все антитромботические препараты, ингибирующие фазу распространения в образовании тромбина, повышают скорость стимулированного тканевым активатором плазминогена лизиса фибрина [17, 18].

Антифибринолитические функции тромбина не ограничиваются только активацией

фактора XIII и АТИФ. Образование первичных нитей фибрина (протофибрилл) и характер их упаковки в 3-мерную структуру зависят от концентрации тромбина. С ее повышением толщина формирующихся протофибрилл снижается, но при этом увеличивается степень их ветвления, что приводит к более плотной упаковке протофибрилл [19]. Анализ с помощью конфокальной микроскопии выявил значительную неоднородность структуры фибрина, образующегося при свертывании богатой тромбоцитами плазмы. Плотность упаковки нитей фибрина в области агрегатов тромбоцитов была значительно выше, чем в свободных от них участках. Наблюдение за динамикой лизиса сгустков *in vitro* показало, что диффузия тканевого активатора плазминогена значительно замедлялась в области тромбоцитарных агрегатов. Фронт лизиса фактически обходил эти участки, и далее они распадались на более мелкие фрагменты. Блокирование IIb/IIIa рецепторов приводило к значительному уменьшению размеров тромбоцитарных агрегатов, а по плотности упаковки нитей фибрина и продвижению фронта лизиса зоны, содержащие тромбоциты, практически не отличались от других участков фибринового геля [20].

Таким образом, тромбин является ключевым компонентом системы гемостаза. Его образование обеспечивается взаимодействием клеток стенки сосудов, крови и белков плазмы. Они же дирижируют функциями тромбина, с помощью которых этот фермент может как стимулировать, так и ингибировать свое образование, что обеспечивает локальное образование тромбов в области повреждения стенки сосуда. Тромбин регулирует и финальную стадию процесса гемостаза – растворение тромбов после регенерации поврежденной области стенки сосуда, а наличие у тромбина и пролиферативных активностей позволяет предположить, что он участвует и в ее регенерации [21]. От того, насколько образование тромбина адекватно повреждающему стимулу, зависит риск развития основных проявлений нарушений системы гемостаза – тромбозов или кровотечений.

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза

Отметим два основных фактора, ограничивающих возможности лаборатории в диагностике: 1) объектом исследования являются только компоненты крови; 2) в пробирке невозможно воспроизвести, а тем более стандартизовать повреждающий стимул. Поэтому на сегодняшний день наибольшее развитие получили методы, направленные на: 1) выявление дефектного звена (врожденный или приобретенный дефицит, полиморфизм, патологические ингибиторы); 2) контроль терапии; 3) определение маркеров патологических процессов (тромбозы, индуцированная гепарином тромбоцитопения и т. д.).

Тест агрегации тромбоцитов. Агрегатометрия используется для выявления тромбоцитопатий и диагностики болезни Виллебранда. Все попытки использовать этот тест для оптимизации терапии антиагрегантами пока оказались безуспешными [22]. Величина остаточной реакционной способности тромбоцитов коррелирует с неблагоприятными исходами (высокая – с тромбозами, низкая – с кровотечениями), но, по данным 2-х больших исследований – GRAVITAS и RECLOSE 2-ACS, увеличение дозы клопидогрела «резистентным» больным не приводит к достоверному снижению частоты неблагоприятных исходов. В качестве возможных причин неудачи рассматриваются отсутствие четких критериев «резистентности» и разнообразие приборов и методик выполнения теста. На наш взгляд, еще одним из недостатков методов агрегатометрии является то, что в этих тестах не оценивается такая функция тромбоцитов, как образование тромбина.

Альтернативным подходом к определению индивидуальной чувствительности больных к клопидогрелу является определение полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме этого препарата, однако доказательная база целесообразности такого подхода пока слабая [22–24].

Клоттинговые тесты. Наиболее широко используемыми тестами этой группы являются

протромбиновый тест (ПТ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Особенностью этих тестов является то, что в них определяется только начальная скорость образования тромбина, т. е. свертывание фибриногена происходит после активации всего ~5% протромбина (рис. 4). Наиболее частыми причинами снижения скорости образования сгустка является дефицит факторов свертывания, или лечение антикоагулянтами, реже – наличие патологических ингибиторов к факторам свертывания или полимеризации фибрина. В то же время дефицит ингибиторов свертывания крови, или протромботические изменения факторов свертывания крови, влияют преимущественно на количество образующегося тромбина, от которого и зависит стабильность тромбов.

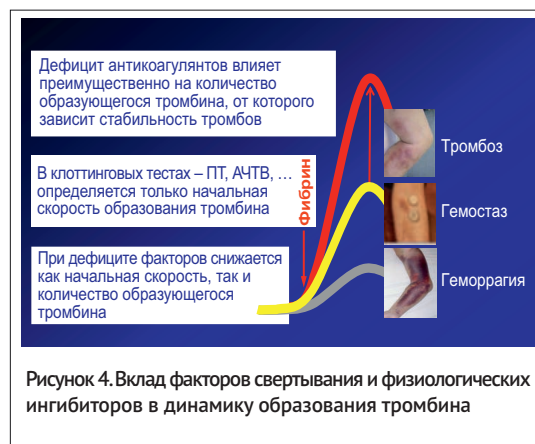


Рисунок 4. Вклад факторов свертывания и физиологических ингибиторов в динамику образования тромбина

Литература

1. Davie E.W., Ratnoff O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting//Science. 1964. № 145. P. 1310–1312.
2. MacFarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier//Nature. 1964. № 202. P. 498–499.
3. Furie B., Furie B.C. Molecular and cellular biology of blood coagulation//N. Engl. J. Med. 1992. № 326. P. 800–806.

4. Бутенас С., Манн К.Г. Свертывание крови (обзор)//Биохимия. 2002. № 67. P. 5–15.
5. Heemskerk J.W.M., Mattbeij N.J.A., Cosemans J.M.E.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions//J. Thromb. Haemost. 2013. № 11. P. 2–16.
6. Hoffman M., Monroe III D.M. A cell-based model of hemostasis//Thromb. Haemost. 2001. № 85. P. 958–965.
7. Heemskerk J.W.M., Mattbeij N.J.A., Cosemans J.M.E.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions//J. Thromb. Haemost. 2013. № 11. P. 2–16.
8. Cawthern K.M., van 't Veer C., Lock J.B., DiLorenzo M.E., Branda R.F., Mann K.G. Blood Coagulation in Hemophilia A and Hemophilia C//Blood. 1998. Vol. 91. № 12 (June 15). P. 4581–4592.
9. Choi S.H., Smith S.A., Morissey J.H. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin//Blood. 2011. № 118. P. 6963–6970.
10. Furie B., Furie B.C. In vivo thrombus formation//J. Thromb. Haemost. 2007. № 5 (Suppl.1). P. 12–17.
11. Wang X., Cheng Q., Xu L., Feuerstein G.Z., Hsu M.-Y., Smith P.L., Seiffert D.A., Schumacher W.A., Ogletree M.L., Gailani D. Effects of factor IX or factor XI deficiency on ferric chloride-induced carotid artery occlusion in mice//J. Thromb. Haemost. 2005. № 3. P. 695–702.
12. Peraramelli S., Jan Rosing J., Hackeng T.M. TFPI-dependent activities of Protein S//Thromb. Res. 2012. № 129. S. 23–26.
13. Kasthuri R.S., Glover S.L., Boles J., Mackman N. Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor as Key Regulators of Global Hemostasis: Measurement of Their Levels in Coagulation Assays//Semin. Thromb. Hemost. 2010. № 36. P. 764–771.
14. Mann K.G., Brummel K., Butenas S. What is all that thrombin for?//J. Thromb. Haemost. 2003. № 1. P. 1504–1514.
15. Muszbek L., Bereczky Z., Bagoly Z., Komáromi I., Katona E. Factor XIII: A Coagulation Factor With Multiple Plasmatic and Cellular Functions//Physiol. Rev. 2011. № 91. P. 931–972.
16. Foley J.H., Nesheim M.E., Rivard G.E., Brummel-Ziedins K.E. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation and bleeding in haemophilia A//Haemophilia. 2012. № 18 (3). e316–322.
17. Colucci M., Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: At the nexus of fibrinolysis and inflammation//Thromb. Res. 2012. № 129. P. 314–319.
18. Incampo F., Carrieri C., Galasso R., Scaraggi F.A., di Serio F., Woodbams B., Semeraro N., Colucci M. Effect of warfarin treatment on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) activation and TAFI-mediated inhibition of fibrinolysis//J. Thromb. Haemost. 2013. № 11. P. 315–324.
19. Wölberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure//Blood Reviews. 2007. № 21. P. 131–142.
20. Collet J.-P., Montalescot G., Lesty C., Weisel J.W. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots//Circ. Res. 2002. № 90. P. 428–434.
21. Siller-Matula J.M., Schwameis M., Blann A., Mannhalter C., Jilma B. Thrombin as a multi-functional enzyme: Focus on *in vitro* and *in vivo* effects//Thromb. Haemost. 2011. № 106. P. 1020–1033.
22. Cattaneo M. Response variability to clopidogrel: is tailored treatment, based on laboratory testing, the right solution?//J. Thromb. Haemost. 2012. № 10. P. 327–336.
23. Супроткина О.В., Вавилова Т.В. Алгоритм лабораторного молекулярно-генетического исследования для определения индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам – шаг навстречу персонализированной медицине//Атеротромбоз. 2012. № 1. P. 49–55.
24. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Донников А.Е., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования?//Доктор Ру. 2012. № 7. С. 11–19.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО. НАЧАЛО КОНЦА БЕСКОНЕЧНОЙ ИСТОРИИ?

О.В. Аверков,

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

Важнейшая роль тромбоцитов в развитии артериального тромбоза предопределила успешность использования средств, подавляющих активность тромбоцитов или препятствующих их агрегации, в лечении и профилактике инвалидизирующих и потенциально смертельных сердечно-сосудистых заболеваний. Абсолютным лидером по широте показаний и частоте применения среди этих средств многие годы остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Именно АСК не одно десятилетие рекомендуется к использованию в неотложном лечении острых сосудистых катастроф, для предотвращения повторных эпизодов артериального тромбоза и для его первичной профилактики у «здоровых» людей с «повышенным» риском.

Эволюция антитромбоцитарной терапии весьма своеобразна, в ней не было очевидной «смены поколений»: появившаяся первой АСК до настоящего времени остается основным элементом лечения тромбозов и последующей вторичной профилактики. Она единственная претендовала на роль антитромботического средства в рамках первичной профилактики. Еще в начале 1990-х гг. применение АСК признано своеобразным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза. Многократное подтверждение эффективности АСК стало причиной того, что в течение длительного времени любое средство, предлагавшееся в качестве антитромбо-

цитарного, в исследованиях по выяснению целесообразности его применения по самым разным показаниям сравнивалось не с «контролем», а с АСК [1]. При подобном подходе к сравнению ни одному из «новых» антитромбоцитарных средств не удалось убедительно превзойти АСК ни в эффективности, ни в безопасности. Во многом именно поэтому долгое время замысел исследований по изучению эффективности антитромбоцитарных средств все чаще предусматривал сравнение двух групп больных: получающих только АСК и АСК в сочетании с другим дезагрегантом. Все антитромбоцитарные средства, появившиеся после АСК, рассматриваются скорее как дополнение к нему или как средства, способные заменить АСК в случае его непереносимости. Многие годы АСК с наивысшим классом и уровнем доказательств доминировала в рекомендательных документах самых авторитетных организаций. Складывалось впечатление, что история АСК как антитромботического средства будет бесконечной. Но в последние годы позиции АСК, прежде всего как профилактического средства, существенно ослабли. Как и почему изменяется отношение к АСК? Попытка дать ответ на этот вопрос представлена ниже.

АСК как антиагрегант – где произошла потеря позиций?

Наиболее драматичному пересмотру в последнее время подверглась целесообразность

применения АСК в рамках первичной профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Недавний призыв к поголовному использованию АСК у всех взрослых (с определенного возраста) [2, 3], фактически в рамках здорового образа жизни, сменился более сдержанным отношением. Среди крайних его проявлений — полный отказ от использования АСК в качестве средства первичной профилактики, отраженный в новых Европейских рекомендациях по предотвращению сердечно-сосудистых болезней в клинической практике [4]. Компромиссным вариантом использования препарата по этому показанию стал «североамериканский» подход: выделение с помощью специальных расчетов больных с особенно высоким риском и использование АСК только у этих больных [5].

Особому обсуждению подлежит пересмотр возможности применения АСК у больных с сахарным диабетом. Негативное отношение к использованию АСК по этому показанию, отчетливо сформировавшееся в последние годы, во многом ставит под сомнение обоснованность вышеописанного североамериканского подхода у других больных высокого риска. При этом речь идет не об использовании АСК у больных с сахарным диабетом, перенесших сосудистую катастрофу, а об использовании препарата с целью первичной профилактики при диагнозе «сахарный диабет».

Еще одной «проблемной» для АСК категорией больных следует признать достаточно большую популяцию пациентов с клиническими и инструментальными признаками периферического атеросклероза. Использование АСК по этому показанию до настоящего времени не имеет под собой никаких убедительных оснований, включая ситуацию, когда периферический атеросклероз сочетается с сахарным диабетом.

Обсуждая использование АСК для профилактики инсульта и других артериальных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий, следует признать, что 2012 г. стал переломным

(в худшем смысле этого слова) для АСК (как и для всего класса антиагрегантов в целом), долгое время широко использовавшейся у подобных больных. Действующие с 2012 г. рекомендации фактически низвели его положение до статуса препарата «третьего ряда», обозначив возможность его применения только у больных, нежелающих принимать варфарин или новые антикоагулянты [6].

Во вторичной профилактике инсульта, когда речь идет об инсультах некардиоэмболического происхождения, альтернативой АСК (и его сочетанию с дипиридамолом) не без оснований считается клопидогрел.

Уже долгое время сомнительным остается применение АСК у больных с явной сердечной недостаточностью, в том числе у тех, у кого причиной сердечной недостаточности является ишемическая болезнь сердца [7, 8].

Результаты первого успешного «покушения» на АСК как элемент антитромботического сопровождения чрескожных внутрикоронарных вмешательств были представлены в августе 2012 г. на конгрессе Европейских кардиологов в данных исследования WOEST (What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting). Они показали возможность уменьшения смертности больных за счет отказа от применения АСК у пациентов, подвергнутых стентированию и нуждающихся в приеме антагонистов витамина К [9].

Чем обусловлены потери позиций АСК в современной антитромботической терапии?

Причин пересмотра отношения к АСК как к средству, способному снизить риск сердечно-сосудистых событий, несколько. Нередко имеет место их сочетание.

Появление нового альтернативного АСК средства или подхода среди этих причин встречается крайне редко. В качестве примеров можно привести изменение статуса АСК в по-

следнем издании европейских рекомендаций по ведению больных с фибрилляцией предсердий и возможность выбора антиагреганта без использования АСК у больных после ишемического инсульта. В первом случае косвенным причинным фактором для перемещения АСК в раздел «запасных средств» стало появление убедительных доказательств эффективности новых антикоагулянтов. Главным аргументом стал проигрыш в прямом сравнении АСК одному из представителей этих антикоагулянтов, апиксабану, в исследовании AVERROES [10]. Последнее, выполненное у больных с фибрилляцией предсердий, не способных принимать варфарин, было прекращено досрочно из-за явного преимущества апиксабана по сравнению с АСК. В случае вторичной профилактики у больных с некардиоэмболическим инсультом основанием для использования клопидогрела стали результаты исследования PROfESS¹. В нем клопидогрел оказался не хуже комбинации АСК и дипиридамола [11]. Частота повторных инсультов в группе клопидогрела за 2,5 года лечения составила 8,8%, а в группе АСК-дипиридамола — 9% (отношение рисков 1,01, 95%-ный доверительный интервал 0,92–1,11). Частота традиционной объединенной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда и сосудистая смерть) оказалась идентичной: 13,1% в каждой из групп. Преимущество комбинации АСК-дипиридамола по сравнению с использованием только АСК у больных, перенесших инсульт ко времени проведения исследования PROfESS, было общепризнанным [12]. Таким образом, АСК как единственное антитромботическое средство для профилактики ишемических событий у больных после инсульта уступил свои позиции сочетанию АСК с дипиридамолом длительного высвобождения и клопидогрелу. Последний при прочих равных имеет перед сочетанием преимущество в виде удобства применения (1 прием в сутки вместо двух), что немаловажно при длительном использовании лекарств у боль-

ных с часто встречающимися нарушениями когнитивных функций.

Гораздо чаще, чем появление альтернативы АСК, среди причин пересмотра отношения к ней встречается новый, более взвешенный анализ ранее полученной информации о ее эффективности и безопасности. Относительно недавно выяснилось, что важнейшим условием целесообразности использования антитромбоцитарной терапии является именно ее безопасность, прежде всего — в отношении кровотечений. В последние годы геморрагической безопасности антитромботического лечения придается особое значение. Оказалось, что крупные кровотечения несут в себе не только непосредственную угрозу для жизни больных, но могут многократно увеличивать риск развития ишемических событий и даже обусловленной ими смерти [13, 14, 15]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений лежит целая цепь событий. Среди них: вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и головного мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботическое лекарство может оказаться как минимум бесполезным: количество предотвращенных ишемических событий со смертельным исходом может уравновеситься смертельными исходами, обусловленными кровотечениями. Стало ясно, что окончательной мерой полезности антитромботического вмешательства становится его влияние на смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ишемических событий над вредом, приносимым избытком кровотечений, более чем очевидно.

Именно такой подход стал основанием для отказа от использования АСК с целью пер-

¹ Исследования были проведены на оригинальном клопидогреле

вичной профилактики. АСК, как и любое лекарство, не лишена побочных нежелательных эффектов. Среди основных — свойственные ей желудочно-кишечные побочные действия, в том числе кровотечения. Кроме того, АСК увеличивает риск внутричерепных кровотечений. Имеющаяся доказательная база по использованию АСК позволяет утверждать, что в случае применения его у больных с очень высоким риском повторных событий увеличение риска кровотечений оказывается приемлемым для большинства клинических состояний, особенно в случае вторичной профилактики. Но в случае первичной профилактики риск ишемических событий не так высок, а значит, и ожидаемая польза от применения АСК будет не столь очевидна. Сомнения в целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики породили очередной метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [16], включавший данные по 95 000 больных, участвовавших в 6 крупных исследованиях АСК как первично-профилактического средства. В нем выяснилось, что использование АСК не снижает риск смерти от ИБС, инсульта и сосудистых причин, как не снижает оно и риск инсульта. Оправданием для его использования могло бы служить снижение риска нефатального инфаркта миокарда (относительный риск — 0,77; 99%-ный доверительный интервал 0,67–0,89), любого крупного коронарного события (относительный риск — 0,82; 95%-ный доверительный интервал 0,75–0,90) и серьезных сосудистых событий (относительный риск — 0,88; 95%-ный доверительный интервал 0,82–0,94). Но одновременно с этим существенно увеличивался риск экстракраниальных кровотечений (относительный риск — 1,54; 95%-ный интервал 1,30–1,82). Исходя из этого анализа, абсолютное снижение риска ишемических событий частично уравновешивалось увеличением риска серьезных кровотечений. Число больных, которых было необходимо «лечить» АСК в течение 5 лет для предотвращения одного сосудистого события,

составило 50 человек. Если АСК добавляется к другим профилактическим вмешательствам, таким как прием статинов, то число таких больных увеличивается до 100. Но для того чтобы вызвать одно несмертельное внечерепное кровотечение, необходимо подвергнуть лечению АСК в течение 5 лет 100 человек. Таким образом, речь идет о предотвращении одного несмертельного ишемического события ценою одного несмертельного крупного кровотечения. Судя по тому, что смертность при этом, как правило, не изменяется, частота вызванных и предотвращенных смертельных событий также не отличается. Метаанализ побочных действий в 22 исследованиях с АСК и клопидогрелом показал близкие к данным АТТ результаты: АСК вызывает 1 крупное кровотечение при лечении 769 больных в течение 1 года (95%-ный доверительный интервал 500–1 250 больных) [17]. Таким образом, в рамках первичной профилактики АСК, не влияя на смертность, уменьшает риск развития некоторых несмертельных сосудистых событий и в близкой степени увеличивает риск крупных кровотечений. Способность увеличивать риск крупных кровотечений, в том числе внутричерепных, стала одним из оснований понизить статус АСК в рекомендациях по ведению больных с фибрилляцией предсердий [6].

Ущербность выделения с помощью дополнительных расчетов больных особенно высокого риска ишемических событий, как это советует Американская диабетическая ассоциация [5], с целью использовать у них АСК в рамках первичной профилактики, достаточно очевидна. В последней версии рекомендаций эксперты этой авторитетной организации призывают врачей «рассмотреть лечение АСК (75–162 мг/день) в качестве первично-профилактической стратегии у больных с диабетом 1-го и 2-го типов с повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск 10% и больше). Сюда включаются мужчины старше 50 лет или женщины старше 60 лет, имеющие как минимум

один дополнительный большой фактор риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых болезней, курение, дислипидемия или альбуминурия) — уровень доказательств С. На деле для обоснованности такой рекомендации, учитывая полную бесполезность АСК в ранее выполненных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом [18–20], требуется выполнение специального исследования с использованием вышеперечисленных критериев отбора больных для подобной «профилактики» в качестве критериев отбора в исследование, в котором больные сахарным диабетом будут получать все остальные профилактические вмешательства. До получения доказательств целесообразности применения АСК в подобном исследовании призыв использовать АСК у пациентов с сахарным диабетом с высоким риском ничем не лучше недавнего призыва снижать у них артериальное давление до целевых значений, более низких, чем у лиц без сахарного диабета. Кроме того, данный подход никак не учитывает возможный риск кровотечений. С точки зрения безопасности больных следует помнить, что среди предикторов кровотечения традиционно находятся возраст и некоторые сердечно-сосудистые факторы риска, такие как курение и артериальная гипертензия. Это значит, что используя эти индикаторы для отбора больных, существует опасность столкнуться с исходно высоким риском кровотечения, дополнительное увеличение которого при использовании АСК может привести этот риск к неприемлемому уровню. Следует напомнить, что многолетнее существование АСК в рекомендациях по ведению больных с сахарным диабетом основывалось на целом ряде заблуждений и экстраполяции. Первой из них является экстраполяция риска событий, согласно которой при оценке сердечно-сосудистого риска сахарный диабет следует рассматривать как эквивалент ИБС. Следующим заблуждением является экстраполяция позитивных результатов, полученных при использовании АСК у больных ИБС,

на популяцию больных с изолированным (без сосудистых болезней) сахарным диабетом. Наконец, грубой методической ошибкой следует признать экстраполяцию результатов метаанализа, оценивавшего суммарные эффекты множества антитромбоцитарных средств у различных категорий больных высокого риска [1] на эффекты АСК у больных с сахарным диабетом.

Последняя из ошибок была неоднократно воспроизведена у больных с периферическим атеросклерозом. Единственным «серьезным» аргументом в пользу АСК у этой категории больных являются результаты исследования CLIPS, остановленного досрочно из-за плохого набора больных [21]. В него было включено 366 пациентов с периферическим атеросклерозом (из запланированных 2000), результаты наблюдения оказались известны у 210. Семь из 185 больных, получавших АСК, и 20 из 181 больного, получавшего плацебо, имели крупные сосудистые события ($p = 0,022$). Проведенные позднее исследования не показали отчетливого профилактического эффекта АСК у больных с периферическим атеросклерозом [22, 23], как не показал его и метаанализ [24]. Приоритетное положение АСК в профилактическом арсенале для больных с периферическим атеросклерозом сомнительно еще и потому, что в подгруппе таких больных в исследовании CAPRIE преимущество клопидогрела перед АСК было достаточно убедительным [25].

Негативное действие АСК может превосходить приносимую им пользу

Ярчайшее подтверждение необходимости пересмотра роли АСК в современном антитромботическом лечении получили бельгийские и голландские исследователи в небольшом, открытом, но хорошо организованном исследовании WOEST [9]. Рандомизировав 573 больных, получающих по показаниям варфарин и подвергнутых стентированию, к лечению

клопидогрелом и клопидогрелом в сочетании с АСК, они наблюдали за больными в течение 1 года после стентирования. Не найдя статистически значимых различий в частоте ишемических событий, они обнаружили существенное преимущество клопидогрела перед двойной антитромбоцитарной терапией. Оно было ожидаемым и очевидным при сравнении частоты кровотечений. Но что гораздо важнее, впечатляющая разница была зарегистрирована при сравнении частоты смертельных исходов: 7 случаев смерти среди 297 больных, получавших клопидогрел и варфарин, и 18 случаев смерти среди 284 больных, получавших АСК, клопидогрел и варфарин. Примечательно, что, несмотря на отсутствие статистической разницы по частоте нефатальных ишемических событий количественно число инфарктов миокарда, инсультов и тромбозов стентов было меньшим в группе клопидогрела без АСК [9].

Конец бесконечной истории АСК?

Вполне очевидно, что знак вопроса, вынесенный в название статьи, указывает на сомнения автора в полном исчезновении АСК как антитромботического средства из ежедневного арсенала врачей в ближайшем, а возможно, и отдаленном будущем. К настоящему времени положение его в лечении острых коронарных синдромов, острого ишемического инсульта, предотвращении тромбозов шунтов после шунтирующих операций на сердце, как и в большинстве случаев внутрисосудистых вмешательств, выглядит неуязвимым. В начале века примерно такое же положение АСК занимала в большинстве обсуждаемых ранее клинических ситуаций. Примечательно, что для пересмотра этого положения понадобились не столько новые данные, сколько новое, более взвешенное отношение к уже имеющейся информации. Не исключено, что часть утраченных позиций, например целесообразность применения в первичной профилактике, у лиц старческого возраста

и у больных сахарным диабетом АСК удастся вернуть по результатам идущих в настоящее время исследований. Часть из этих позиций, скажем, широкое применение у больных с фибрилляцией предсердий скорее всего утрачены безвозвратно. Угроза для жизни больных, связанная с использованием АСК, убедительно обозначенная в исследовании WOEST, вероятно, заставит пересмотреть отношение к ней при некоторых общепризнанных показаниях.

Заключение

АСК, длительное время занимавшая доминирующее положение в антитромботическом лечении по большинству существующих показаний, в последние годы существенно утратила свои позиции. Объясняется это не столько появлением новых альтернативных средств и подходов, сколько более пристальным рассмотрением имеющейся доказательной базы и переоценкой соотношения эффективность/безопасность, в основном в свете современной оценки значения кровотечений для прогноза больных. В итоге среди состояний с сомнительной целесообразностью использования АСК оказались: фибрилляция/трепетание предсердий, чрескожные внутрикоронарные вмешательства (пока — у больных, получающих по другим показаниям антагонисты витамина К), периферический атеросклероз, сахарный диабет. Фактически приостановлено применение АСК с целью первичной профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Есть основания ожидать, что в ближайшие годы статус АСК как антитромботического средства может измениться как в сторону позитивного прояснения его положения при вышеперечисленных состояниях, так и в сторону дальнейшего уменьшения спектра показаний.

Литература

1. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients//BMJ. 1994. № 308. P. 81–106.
2. US Preventive Services Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement//Ann. Intern. Med. 2009. № 150. P. 396–404. Medline.
3. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force//Ann. Intern. Med. 2009. № 150. P. 405–410.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. 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. Heart.J. 2012, Jul. № 33 (13). P. 1635–701.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2013//Diabetes Care. 2013. № 36. S. 11–S. 66.
6. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al. 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//Eur. Heart.J. 2012. № 33. P. 2719–2747.
7. Jones C.G., Cleland J.G. Meeting report: the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies: Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure//Eur. J. Heart. Fail. 1999. № 1 (4). P. 425–431.
8. Massie B. Final results of the warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure (WATCH): a randomized comparison of warfarin, aspirin and clopidogrel//J. Card. Fail. 2004. № 10 (2). P. 101–112.
9. Dewilde W. Jm., Oirbans T. Verheugt FWA, for the WOEST study investigators//Lancet 2013. DOI: 10.1016/S0140–6736 (12)62177–1.
10. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation//The New Engl.J. Med. 2011. № 364 (9). P. 806–817.
11. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S., et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke//N. Engl.J. Med. 2008. № 359. P. 1238.
12. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis//Stroke. 2008. № 39 P. 1358.
13. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes//Circulation. 2006. № 114. P. 774–782.
14. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R., et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes//Eur. Heart.J. 2009. № 30. P. 655–661.
15. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W., et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTITY trial//Eur. Heart.J. 2009. № 30. P. 1457–1466.
16. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials//Lancet. 2009. № 373. P. 1849–1860.
17. McQuaid K.R., Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials//Am.J. Med. 2006. № 119. P. 624–638.
18. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F., Pellegrini F., Graziano G., Tognoni G., Nicolucci A.

Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials//BMJ. 2009. № 339. b4531 Abstract.

19. *Zhang C., Sun A., Zhang P., Wu C., Zhang S., Fu M., Wang K., Zou Y., Ge J.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis//Diabetes Res. Clin. Pract. 2010. № 87. P. 211–218.

20. *Calvin A.D., Aggarwal N.R., Murad M.H., Sbi Q., Elamin M.B., Geske J.B., Fernandez-Balsells M.M., Albuquerque F.N., Lampropulos J.F., Erwin P.J., Smith S.A., Montori V.M.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes//Diabetes Care. 2009. № 32. P. 2300–2306.

21. *Catalano M., Born G., Peto R.* Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial//J. Intern. Med. 2007. № 261. P. 276–284.

22. *Belch J., MacCuish A., Campbell I., et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease//BMJ. 2008. № 337. a1840.

23. *Fowkes F.G., Price J.F., Stewart M.C., et al.* Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial//JAMA. 2010. № 303. P. 841–848.

24. *Berger J.S., Krantz M.J., Kittelson J.M., et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-analysis of randomized trials//JAMA. 2009. № 301. P. 1909–1919.

25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)//Lancet. 1996. № 348. P. 1329–1339.





МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В медицине
главным
лекарством
является
сам
врач

РЕКЛАМА

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

«Медицинский совет» - научно-практический журнал издательства «Ремедиум», для специалистов, назначающих лечение

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



ул. Бакунинская д. 71, строение 10
тел. (495) 780 3425
факс (495) 780 3426
medsovet@remedium.ru
www.remedium.ru
www.rosapteki.ru
www.remedium-journal.ru

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

И.С. Явелов

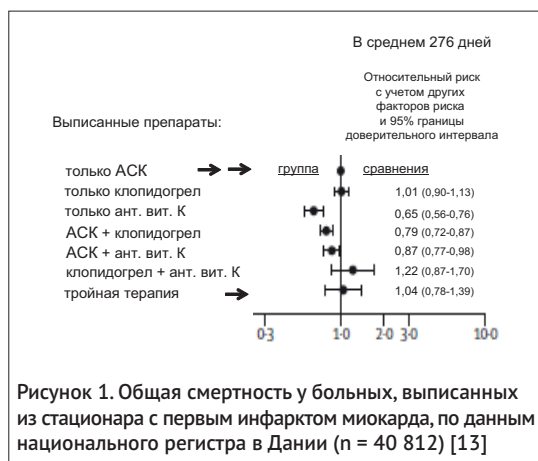
Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

Известно, что у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), частота неблагоприятных исходов (случаи смерти, инфаркта миокарда (ИМ), а также возобновление ишемии миокарда, требующее выполнения процедур реваскуляризации), остается высокой на протяжении длительного времени [1–6]. Поэтому сейчас господствует точка зрения, что подобные больные на протяжении ближайшего года нуждаются в более активной антитромботической терапии. Если за этот срок реактивации заболевания не произошло, предполагают, что коронарная болезнь сердца перешла в фазу стабильного (хронического) течения и интенсивность угнетающего воздействия на процессы тромбообразования можно уменьшить [7–10].

Ниже рассмотрены доступные способы антитромботического лечения, призванные предотвратить тромботические и тромбоэмболические сосудистые осложнения в ближайший год после ОКС. При этом период первоначального (раннего или острого) лечения заболевания, который обычно продолжается около одной недели после госпитализации, а также возможности сокращения сроков усиленной антитромботической терапии (в целом или у отдельных категорий больных) обсуждаться не будут.

Антиагреганты. В основе любого антитромботического лечения ОКС лежит использование ацетилсалициловой кислоты (АСК). По данным объединенного анализа 6 проспективных контролируемых исследований, ее применение у больных, перенесших ИМ, приводит к существенному снижению коронарной смертности (на 13%; $p = 0,04$) и частоты не смер-

тельных повторных ИМ (на 29%; $p = 0,00003$) [11]. При непереносимости АСК альтернативой считается клопидогрел, который при прямом сопоставлении в рамках рандомизированного контролируемого исследования CAPRIE продемонстрировал не меньшую клиническую эффективность у больных, недавно перенесших ИМ [12]. Кроме того, согласно результатам анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшем сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с впервые возникшим ИМ, при учете сведений о препаратах, выписывавшихся врачами, и основных исходах заболевания в среднем в течение 276 дней АСК и клопидогрел не различались по влиянию на смертность (*рис. 1*) [13]. Неожиданной находкой этого регистра стал более высокий риск серьезных кровотечений при назначении монотерапии клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК, что противоречит как результатам исследования CAPRIE, так и результатам другого эпи-



демиологического исследования, выполненного методом «случай – контроль» на 8 309 больных, в которых риски кровотечения из пептической язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта при монотерапии этими лекарственными средствами оказались сопоставимыми [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.

Вместе с тем при непереносимости АСК разумнее рассмотреть возможность использования антагонистов витамина К, поскольку по сравнению с монотерапией клопидогрелом данный подход представляется более эффективным [13]. Кроме того, очевидно, что непереносимость АСК делает невозможным использование тройной антитромботической терапии, а также представленных ниже схем двойной антитромбоцитарной терапии.

Хорошо установлено, что эффективность лечения ОКС повышается при добавлении к АСК блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату. Среди препаратов этой группы, рекомендуемых для широкого практического использования, в Российской Федерации доступны клопидогрел и тикагрелор (prasugrel зарегистрирован, но фактически недоступен).

Наиболее хорошо изучено сочетание АСК и клопидогрела. Польза и риск добавления клопидогрела оценивались в многочисленных крупных контролируемых клинических исследованиях практически у всех категорий больных и различных подходах к лечению ОКС [15–19]. Это разностороннее изучение было в основном закончено к 2005 г. В итоге сочетание АСК и клопидогрела стали рекомендовать к широкому использованию при ОКС без стойких подъемов сегмента ST с 2002 г., при ОКС с подъемами сегмента ST – с 2008 г. С этого времени анализируются сведения о ре-

зультатах использования подобного сочетания лекарственных средств в повседневной врачебной практике. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании подтверждено преимущество данного подхода перед монотерапией АСК или клопидогрелом по влиянию на смертность у больных, перенесших ИМ (*рис. 1*) [13]. 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 [20]. По данным разных исследований, ожидаемая избыточная частота крупных кровотечений при добавлении клопидогрела к АСК в ближайший год не превышает 10 на каждую 1 000 леченных больных [16, 21, 22]. При этом, по данным исследования CURE, выполненном на больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, увеличения частоты внутричерепных, угрожающих жизни или требующих неотложной операции кровотечений не ожидается [16]. В повседневной врачебной практике, при использовании сочетания АСК и клопидогрела в течение первого 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% [23, 24]. Основным геморрагическим осложнением на фоне сочетания этих лекарственных средств (около 30% больных) являлись так называемые «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 [24, 25]. Известно, что частоту серьезных кровотечений на клопидогреле можно уменьшить при использовании невысоких доз АСК и приеме ингибиторов протонного насоса [16, 26].

Согласно результатам крупного много-центрового рандомизированного двойного слепого исследования PLATO, у части больных с ОКС повысить эффективность вторичной про-

филактики можно за счет замены клопидогрела на тикагрелор (табл. 1) [27]. Тем не менее следует учитывать, что тикагрелор изучен (и может использоваться) не у всех больных с ОКС

Таблица 1.

Основные результаты исследования PLATO (n=18624) [27]

Исходы за 1 год	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел	Ацетилсалициловая кислота + тикагрелор	Относительный риск	p
Сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт*:	11,7%	9,8%	-16% NNT 53	<0,001
• сосудистая смерть	5,1%	4,0%	-21% NNT 91	0,001
• инфаркт миокарда	6,9%	5,8%	-16% NNT 91	0,005
• инсульт	1,3%	1,5%		нд
Общая смертность	5,9%	4,5%	-22% NNT 71	<0,001
Возможный, вероятный или несомненный тромбоз стента	3,8%	2,9%	-23% NNT 111	0,01
Крупные кровотечения (критерии PLATO)*:	11,2%	11,6%		нд
• не связанные с операцией коронарного шунтирования	3,8%	4,5%	+19% NNH 143	0,03
• связанные с операцией коронарного шунтирования	7,9%	7,4%		нд
• внутричерепные	0,7%	0,9%		нд
• смертельные внечерепные	0,3%	0,1%	NNH 500	0,03
• смертельные внутричерепные	0,01%	0,1%	NNH 1000	0,02

* Первичная конечная точка; NNT – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход; NNH – число больных, у которых надо использовать тикагрелор вместо клопидогрела, чтобы спровоцировать одно осложнение.

Таблица 2.

Области применения клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме

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: неинвазивный 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
Особые ситуации		
Возможность монотерапии	+	не изучено
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	не изучено

* Следует начать в первые сутки от последнего возникновения симптомов острого коронарного синдрома; возможен переход с клопидогрела.

и не при всех подходах к лечению ОКС (табл. 2). Кроме того, более высокая частота крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, а также ряд специфических побочных эффектов может дополнительно ограничить широкое применение тикагрелора (табл. 1 и 3).

В целом антитромботическое лечение, основанное на приеме антиагрегантов, после ОКС считается предпочтительным прежде всего из-за несомненного удобства применения на практике (ежедневный прием таблеток в фиксированной дозировке при отсутствии необходимости в лабораторном контроле) [10].

Антагонисты витамина К. Существуют больные, у которых не удастся использовать сочетание АСК с блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов из-за непереносимости АСК и/или невозможность применения и клопидогрела, и тикагрелора. Кроме того, при ряде заболеваний требуется длительное применение достаточно высоких (лечебных) антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К ним относятся наличие свежего тромба в полости

левого желудочка (рекомендуемая длительность использования антикоагулянтов – как минимум 3 месяца), фибрилляция 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 месяцев до неопределенно долгого) [7–9, 28–32]. Средством выбора во всех этих ситуациях является подход, основанный на антагонистах витамина К.

Антагонисты витамина К в виде монотерапии или в составе двойной антитромботической терапии (в сочетании с АСК)

В 1999 г. был проведен анализ результатов 31 рандомизированного исследования, в которых у больных с коронарной болезнью сердца после ОКС или операции шунтирования коронарных артерий как минимум 3 месяца использовались антагонисты витамина

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

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

* В исследование PLATO не включались больные с синдромом слабости синусового узла, 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.

К с различными целевыми значениями МНО [33]. По данным 16 исследований, включавших в совокупности 10 056 больных, монотерапия антагонистами витамина К с МНО 2,8–4,8 по сравнению с группами контроля обеспечивала уменьшение смертности (отношение шансов (ОШ) на 0,78 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) 0,69–0,87), частоты ИМ (ОШ на 0,58 при 95% границах ДИ 0,52–0,66) и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт (ОШ на 0,37 при 95% границах ДИ 0,29–0,47) при 6-кратном росте риска крупных кровотечений (95% границы ДИ 4,4–8,2). По объединенным данным 4 исследований, включавших в совокупности 1 365 больных, монотерапия антагонистами витамина К с МНО 2–3 по сравнению с группами контроля достоверно не влияла на смертность (ОШ на 0,82 при 95% границах ДИ от роста на 0,63–1,06), но обеспечивала уменьшение частоты ИМ (ОШ на 0,48 при 95% границах ДИ 0,63–0,36) и инсульта (ОШ на 0,47 при 95% границах ДИ 0,27–0,81) ценой 7,7-кратного роста риска крупных кровотечений (95% ДИ 3,3–18). При сопоставлении

монотерапии антагонистами витамина К с целевыми значениями МНО ≥ 2 и монотерапии АСК (7 исследований, включавших в совокупности 3 457 больных) оказалось, что указанные подходы сопоставимы по эффективности, но применение антагонистов витамина К сопряжено с дополнительным увеличением риска крупных кровотечений в 2,4 раза. Вместе с тем на столь широком контингенте больных польза от применения антагонистов витамина К могла быть недооценена, поскольку очевидно, что у части из них риск возникновения тромбоэмболических осложнений был существенно ниже, чем у недавно перенесших ОКС. К тому же данных о соотношении эффективности и безопасности изученных подходов в абсолютном выражении (стандартизированное число больных, получающих пользу от лечения, с одной стороны, против числа спровоцированных клинически значимых кровотечений, с другой) в публикации не приведено.

При метаанализе, выполненном в 2005 г. и учитывавшем результаты 10 контролируемых исследований, включавших в совокупности

Таблица 4.

Антитромботическая терапия после стентирования коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом, имеющих показания к длительному применению антикоагулянтов

Риск кровотечения	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний	Голометаллический или выделяющий лекарства	6 месяцев: тройная терапия – антагонист витамина К с МНО 2,0–2,5 + АСК 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К с МНО 2,0–3,0 в виде монотерапии
Высокий	Голометаллический**	4 недели: тройная терапия – антагонист витамина К с МНО 2,0–2,5 + АСК 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или АСК 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К с МНО 2,0–3,0 в виде монотерапии.

Примечание: представленный подход предложен для больных с фибрилляцией предсердий, но, очевидно, может быть распространен и на другие случаи, когда есть необходимость в неопределенно долгом использовании антикоагулянтов (цит. по [44], с изм.); при использовании комбинированной антитромботической терапии следует осуществлять защиту желудка с помощью ингибитора протонного насоса.

* По возможности следует избегать имплантации стентов, выделяющих лекарства; если подобный стент все-таки установлен, необходима более длительная тройная антитромботическая терапия.

5 938 больных (11 334 человеко-лет), перенесших острый коронарный синдром и не подвергавшихся коронарному стентированию, применение сочетания варфарина с целевыми значениями МНО > 2 по сравнению с монотерапией АСК ассоциировалось с более низкой ежегодной частотой ИМ (относительный риск (ОР) 0,56 при 95% границах ДИ 0,46–0,69), ишемического инсульта (ОР 0,46 при 95% границах ДИ 0,27–0,77) и реваскуляризации миокарда (ОР 0,80 при 95% границах ДИ 0,67–0,95) [34]. При этом кривые накопления случаев ИМ продолжали расходиться в пользу сочетания варфарина с АСК по крайней мере на протяжении 5,5 лет терапии, а снижение относительного риска ИМ и ишемического инсульта происходило во всех исследованиях вне зависимости от их продолжительности и варианта ОКС. С другой стороны, отмечалось увеличение частоты крупных и мелких кровотечений (ОР 2,5 при 95% границах ДИ 1,7–3,7 и 2,6 при 95% границах ДИ 2,0–3,3, соответственно). Частота геморрагических инсультов была невелика, и по самому неблагоприятному сценарию при применении сочетания антитромботических препаратов можно было ожидать одного дополнительного внутричерепного кровотечения на 1 800 человеко-лет. Различий по смертности между группами не было. В абсолютном выражении в зависимости от исходного риска сердечно-сосудистых осложнений добавление варфарина к АСК предотвращало от 18 до 83 случаев ИМ и от 7 до 43 случаев ишемического инсульта на каждую 1 000 человеко-лет, с одной стороны, провоцируя в зависимости от исходного риска от 6 до 180 крупных кровотечений на каждую 1 000 человеко-лет. При этом примерно половина всей пользы и риска приходилась на первые 3 месяца лечения, а в дальнейшем (особенно после 1-го года терапии) частота всех неблагоприятных исходов (и, соответственно, польза и риск от продолжения использования сочетания АСК и варфарина) в обеих группах снижалась. В частности, было подсчитано, что и польза и риск подобного лечения на протяжении 2-го года уменьшались на 60%.

По данным метаанализа, выполненного в 2006 г. и учитывавшего результаты 14 контролируемых исследований, включавших в совокупности 25 307 больных, перенесших ОКС, применение варфарина с целевым МНО 2–3 в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК обеспечивало снижение частоты суммы случаев смерти, не смертельного ИМ и не смертельного тромбоэмболического инсульта (ОР 0,73 при 95% границах ДИ 0,63–0,84; $p < 0,0001$) [35]. Это преимущество было достигнуто за счет положительного влияния на частоту не смертельного ИМ и не смертельного инсульта, в то время как различий по общей смертности между группами не было. И хотя на фоне двойной антитромботической терапии отмечалась более высокая частота крупных кровотечений (ОР 2,32 при 95% границах ДИ 1,63–3,29; $p < 0,00001$), польза подобного подхода заметно перевешивала монотерапию АСК (расчетное число больных, которых необходимо лечить сочетанием варфарина с АСК для предотвращения одного неблагоприятного исхода, составляло 33, для провоцирования одного крупного кровотечения 100). При этом отмечалось увеличение частоты крупных внечерепных кровотечений; опасность внутричерепных кровотечений существенно не повышалась.

Сведения об эффективности и безопасности монотерапии антагонистами витамина К с более высокими целевыми значениями МНО (около 3) после ОКС получены в исследованиях ASPECT-2 и WARIS II. В многоцентровое рандомизированное открытое исследование ASPECT-2 были включены 999 больных с ИМ или нестабильной стенокардией, перенесенными в ближайшие 8 недель [36]. При учете суммы случаев смерти, ИМ или инсульта вплоть до 26 (медиана 13) месяцев сочетание низкой дозы АСК (80 мг/сут) с антагонистом витамина К (фенпрокумон или аценокумарол) с целевым МНО 2–2,5 (медиана во время исследования 2,4) оказалось сопоставимо с антагонистами витамина К при целевом МНО 3–4 (медиана во время исследования 3,2), и оба этих подхода

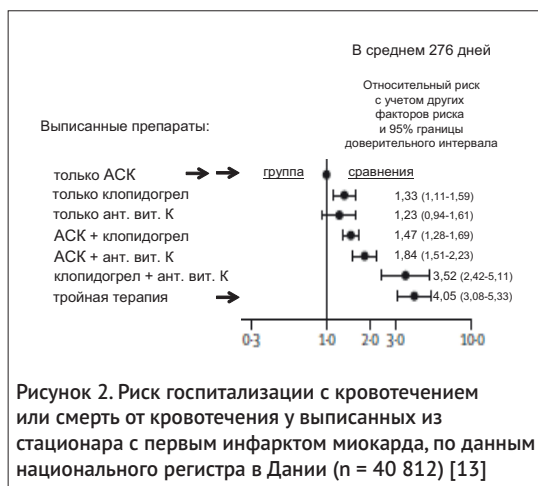
превосходили по эффективности монотерапию АСК. При сравнении с монотерапией АСК ОР суммы указанных неблагоприятных исходов для комбинированного лечения составили 0,50 (95% границы ДИ 0,27–0,92; $p = 0,03$), для монотерапии антагонистами витамина К 0,55 (95% границы ДИ 0,30–1,0; $p = 0,048$). Частота крупных кровотечений составила 1%, 2% и 1% соответственно (различия статистически незначимы). Вместе с тем данное исследование было преждевременно остановлено из-за низкого темпа набора больных, что снижает надежность полученного результата.

Аналогичный результат был практически одновременно получен и в более крупном открытом многоцентровом рандомизированном исследовании WARIS II на 3 630 больных, госпитализированных с острым ИМ [37]. Сумма случаев смерти, не смертельного ИМ и кардиоэмболического инсульта на протяжении в среднем 4 лет на фоне монотерапии АСК в дозе 160 мг/сут составила 20,0%, на фоне сочетания АСК в дозе 75 мг/сут с варфарином с целевым МНО 2–2,5 (в среднем во время исследования 2,2) – 15,0% (отношение частот 0,71 при 95% границах ДИ 0,60–0,83; $p = 0,001$), при монотерапии варфарином с целевым МНО 2,8–4,2 (в среднем во время исследования 2,8) – 16,7% (отношение частот 0,81 при 95% границах ДИ 0,69–0,96; $p = 0,03$). Это преимущество было достигнуто за счет уменьшения риска повторного ИМ и тромбоемболического инсульта, в то время как заметного различия сопоставлявшихся подходов по влиянию на смертность не отмечено. Частота крупных не смертельных кровотечений составляла 0,17% при монотерапии АСК и по 0,62% для каждого из вариантов более активной антитромботической терапии на каждый год лечения соответственно ($p < 0,001$).

Зависимость эффекта антагонистов витамина К от избранных целевых значений МНО иллюстрируют также результаты исследования CARS [38]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у 8 803 больных, недавно перенесших ИМ, со-

поставлялась монотерапия АСК в дозе 160 мг/сут и сочетание АСК в дозе 80 мг/сут с фиксированными дозами варфарина 1 или 3 мг (у абсолютного большинства больных в ходе исследования МНО оказалось < 2). При учете суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, рецидива ИМ и не смертельного ишемического инсульта вплоть до 33 (медиана 14) месяцев существенных различий между данными подходами не было. Частота спонтанно возникших крупных кровотечений на фоне монотерапии АСК и ее сочетания с 3 мг варфарина составляла 0,74% и 1,4% в год ($p = 0,014$). По данным метаанализа 3 исследований, выполненных на больных с коронарной болезнью сердца и включавших в совокупности 8 435 больных, добавление антагониста витамина К с МНО < 2 к АСК по сравнению с монотерапией АСК не способствовало снижению смертности, частоты ИМ или инсульта, но приводило к увеличению риска крупных кровотечений в 1,3 раза (95% границы ДИ 1–1,8) [33].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований в последующем были дополнены сведениями, полученными в широкой врачебной практике. Так, результаты анализа базы данных национального регистра в Дании, включавшей сведения о 40 812 больных, прошедших через стационар в 2000–2005 гг. с впервые возникшим ИМ, при учете наличия других факторов риска, ОР смерти больных, которым предписывалась монотерапия АСК или клопидогрелом, был одинаков (*рис. 1*) [13]. Выписка рецептов на сочетание АСК с клопидогрелом, сочетание АСК с антагонистом витамина К, а также монотерапию антагонистами витамина К ассоциировалась с более низкой смертностью. С другой стороны, по сравнению с монотерапией АСК ОР суммы случаев госпитализаций с кровотечением или смерти от кровотечений был выше при ее сочетании с клопидогрелом или антагонистом витамина К (*рис. 2*). Аналогичная тенденция отмечалась также при назначении монотерапии антагонистами витамина К. При этом очевидно, что



увеличение риска кровотечений не устраняло положительного влияния более активной антитромботической терапии на смертность. Тенденция к увеличению риска серьезных кровотечений при использовании монотерапии варфарином в сравнении с монотерапией АСК могла быть обусловлена поддержанием более высоких целевых значений МНО после ОКС, поскольку при анализе результатов применения варфарина в том же регистре у больных с фибрилляцией предсердий, где целевые значения МНО составляют 2–3, заметных различий по частоте кровотечений между указанными подходами не было [39]. Кроме того, в эпидемиологическом исследовании, выполненном методом «случай – контроль» на 8 309 больных, риск кровотечения из пептической язвы в верхних отделах желудочно-кишечного тракта при монотерапии этими лекарственными средствами был сопоставимым и в обоих случаях увеличивался примерно в 3 раза [14].

Таким образом, согласно накопленным фактам антагонисты витамина К как минимум не уступают АСК в способности предотвращать повторные тромботические коронарные осложнения и обладают преимуществом по способности предотвращать кардиоэмболические и венозные тромбоэмболические осложнения. При этом установлено, что эффективность

антагонистов витамина К в отношении предотвращения тромботических осложнений коронарного атеросклероза зависит от дозы – при целевом значении МНО 2–3 она представляется как минимум сопоставимой с монотерапией АСК, при МНО около 3 (2,5–3,5) она превосходит монотерапию АСК и сопоставима с сочетанием варфарина при МНО 2–2,5 с АСК. Аналогичные закономерности отмечаются и при учете частоты крупных кровотечений – при целевом значении МНО 2–3 антагонисты витамина К она представляется сопоставимой с монотерапией АСК, а при МНО около 3 (2,5–3,5) выше, чем при монотерапии АСК и сопоставима с сочетанием антагониста витамина К при МНО 2–2,5 с АСК. При снижении МНО < 2 на фоне использования антагонистов витамина К их профилактическая эффективность фактически утрачивается.

Прямого сопоставления эффективности и безопасности режимов вторичной профилактики после ОКС, основанных на антагонистах витамина К, и сочетания АСК с клопидогрелом не проводилось. Было проведено не прямое сопоставление 10 исследований по изучению сравнительной эффективности и безопасности сочетания АСК с варфарином при целевом МНО 2–3 или сочетания АСК с клопидогрелом (исследования CURE, CLARITY-TIMI 28, COMPELL) с монотерапией АСК [40]. Существенных различий по влиянию добавления к АСК варфарина или клопидогрела на сумму случаев смерти, ИМ, инсульта и крупных кровотечений, а также смерти и ИМ, взятых по-отдельности, не найдено. Вместе с тем при применении сочетания АСК с варфарином была существенно ниже частота тромбоэмболических инсультов (ОР 0,53 при 95% границах ДИ 0,31–0,88; для предотвращения одного события необходимо лечить 60 больных), а также инсультов любой этиологии (ОР 0,58 при 95% границах ДИ 0,35–0,94) ценой увеличения частоты крупных кровотечений (ОР 1,9 при 95% границах ДИ 1,2–2,8; для возникновения одного события необходимо лечить 300 больных). В целом при добавлении к АСК варфарина с целевым

МНО 2–3 вместо клопидогрела на каждые 100 больных ожидается предотвращение 17 тромбоемболических инсультов ценой дополнительного возникновения 3 крупных кровотечений. Очевидно, что с учетом доказанного ранее преимущества варфарина перед сочетанием АСК с клопидогрелом в профилактике ишемического инсульта и артериальных тромбоемболий у больных с фибрилляцией предсердий и сердечно-сосудистыми факторами риска [41] это свидетельствует о предпочтительности режима вторичной профилактики, основанного на варфарине, после ОКС у больных с повышенным риском кардиоэмболических осложнений.

Судить о сравнительной эффективности и безопасности сочетания АСК с варфарином или монотерапии варфарином и сочетания АСК с тикагрелором или прасугрелом в настоящее время не представляется возможным.

Антагонисты витамина К в составе тройной антитромботической терапии (в добавление к сочетанию АСК с клопидогрелом)

Более высокая эффективность сочетания двух антитромботических препаратов в профилактике коронарных тромботических осложнений после ОКС стал стимулом для попыток достаточно широкого применения тройной антитромботической терапии – сочетания АСК, клопидогрела и антагониста витамина К. Данные об эффектах подобного подхода немногочисленны. Так, согласно данным метаанализа результатов 10 контролируемых исследований, включавших в совокупности 10 883 больных с обширным передним ИМ, подвергнутых коронарному стентированию, использование тройной антитромботической терапии при сравнении с сочетанием АСК и клопидогрела не способствовало снижению общей смертности (ОР 1,0 при 95% границах ДИ 0,82–1,22), однако уменьшало опасность не смертельного рецидива ИМ (ОР 0,69 при 95% границах ДИ 0,54–0,88)

и не смертельного (по-видимому, в основном кардиоэмболического) инсульта (ОР 0,56 при 95% границах ДИ 0,39–0,82) [10]. С другой стороны, ОР крупных внечерепных кровотечений при этом увеличился в 2,37 раза (95% границах ДИ 1,62–3,47). В абсолютном выражении на каждую 1 000 леченных больных удавалось предотвратить 18 случаев не смертельного ИМ или инсульта ценой возникновения 15 крупных кровотечений. Иначе говоря, польза и риск добавления антагониста витамина К к сочетанию АСК и клопидогрела у данной категории больных оказались фактически одинаковыми. Соответственно, при отсутствии особых обстоятельств (диспропорционально высокий риск тромботических осложнений или кровотечений) предвидеть, какой эффект в итоге окажется преобладающим у конкретного больного (удастся ли у него предотвратить ишемические – тромботические – осложнения, и на первый план выйдет кровотечение с его многочисленными неблагоприятными последствиями, включая возможный отказ от дальнейшей надлежащей антитромботической терапии), не представляется возможным. По имеющимся данным, больше пользы получали больные с видимым тромбом в полости левого желудочка – у них добавление антагониста витамина К предотвращало 44 не смертельных инсульта на каждую 1 000 леченных, что указывает на оправданность такого подхода только у больных с достаточно высоким риском кардиоэмболических осложнений.

Есть и другие указания на то, что высокий риск кровотечений ставит под сомнение целесообразность использования тройной антитромботической терапии, включающей антагонист витамина К, после коронарного стентирования у больных с ОКС. Так, ретроспективный анализ исследования HORIZONS-AMI, в котором больным с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), показал, что сочетание АСК, тиенопиридина и антагониста витамина К по сравнению с сочетанием АСК с тиенопиридином не сопровождалось сни-

жением смертности, частоты рецидивов ИМ и возобновления ишемии, требующей повторно-инвазивного вмешательства на том же сосуде (рис. 3) [42]. При этом на фоне тройной антитромботической терапии была существенно выше частота инсульта, удвоилась частота крупных кровотечений и имела тенденция к более частому возникновению тромбоза стента. Представляется, что подобное увеличение числа ишемических событий является следствием чаще возникающих клинически значимых кровотечений, тем более что проведение тройной антитромботической терапии было независимым предиктором крупного кровотечения в ближайший 1-й месяц и 1-й год.

По данным уже упомянутого анализа национального регистра в Дании применение сочетания АСК, клопидогрела и антагониста витамина К не способствовало изменению смертности, но приводило как минимум к 4-кратному увеличению ОР серьезных кровотечений (рис. 1 и 2) [13].

Таким образом, хотя есть свидетельства дополнительной пользы при профилактике ишемических (тромботических) осложнений после ОКС при добавлении антагониста витамина К к сочетанию АСК и клопидогрела, ожидаемый положительный эффект может полностью нивелироваться увеличением частоты клинически значимых кровотечений (последствия которых могут оказаться как минимум столь же неблагоприятными). В целом не исключено, что подобный подход может обсуждаться у отдельных категорий больных с очень высокой вероятностью повторных эпизодов коронарного тромбоза, с одной стороны (особенно если в силу тех или иных причин возможно только не инвазивное лечение), и низким риском кровотечений, с другой. Однако обычно вероятности ишемических и геморрагических осложнений повышены одновременно, что не позволяет *a priori* судить о том, к каким последствиям в каждом конкретном случае приведет интенсификация антитромботического лечения.

В настоящее время единственным при-



Рисунок 3. Тройная антитромботическая терапия после первичного ЧКВ при остром коронарном синдроме с подъемами ST. Исследование HORIZONS-AMI (n = 3 320): исходы за 1 год [42]

знанным основанием для длительного применения сочетания АСК, клопидогрела и антагониста витамина К после ОКС является коронарное стентирование у больных, нуждающихся в длительном применении антикоагулянтов. Их доля среди подвергнутых коронарному стентированию может составлять 5–10% [43]. При этом из-за высокого риска кровотечений предлагают использовать подобное сочетание лекарственных средств максимально короткое время: как минимум 1 месяц после установки голометаллического стента и как минимум 6 месяцев после установки стента, выделяющего антипролиферативные лекарства [44]. В дальнейшем на срок до 1 года после ОКС советуют перейти на сочетание двух антитромботических препаратов (антагонист витамина К в сочетании с клопидогрелом или АСК), а затем оставить монотерапию антагонистами витамина К с МНО 2–3 (при сохранении потребности в антикоагулянтах), АСК или клопидогрелом. У больных с фибрилляцией предсердий и, возможно, венозными тромбозами осложнениями через 1 год после ОКС допустимо использовать также монотерапию новыми пероральными антикоагулянтами (без добавления к ним АСК) [9]. Вместе с тем с учетом приведенных вы-

ше данных существует стремление в принципе отказаться от тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования. Первое клиническое испытание, показавшее возможность отказа от одного из ее компонентов, было опубликовано в 2013 г. [45]. В многоцентровое открытое исследование WOEST было включено 573 больных, имевших показания к длительному использованию антикоагулянтов и подвергнутых коронарному стентированию. ОКС имели 27% из них. Часть была рандомизирована к одновременному использованию сочетания АСК в дозе 80–100 мг/сут, клопидогрела в дозе 75 мг/сут и антагониста витамина К с целевым МНО 2. Другие получали сочетание клопидогрела и антагониста витамина К. Длительность применения антиагрегантов определялась лечащим врачом и могла составлять от 1 месяца (установка голометаллического стента у стабильных больных) до 1 года (установка стента, выделяющего лекарства, или больные с ОКС). Через 1 год оказалось, что кровотечения возникали у 44,4% больных, получавших тройную антитромботическую терапию, и у 19,4% больных при отказе от использования АСК (ОР 0,36 при 95% границах ДИ 0,26–0,50; $p < 0,0001$). При этом в группе сочетания антагониста витамина К с клопидогрелом оказалась достоверно ниже общая смертность и имелась тенденция к меньшей частоте возникновения ИМ, ишемического инсульта и тромбоза стента. По-видимому, наиболее очевидным объяснением подобного результата может служить преимущество в безопасности у двойной антитромботической терапии перед длительным использованием сочетания трех активных лекарственных средств. Тем не менее сравнительная безопасность отказа от использования сочетания АСК и клопидогрела для предупреждения тромбоза стента представляется неожиданной. Однако такой результат не будет казаться парадоксальным, если принять во внимание способность антикоагулянтов уменьшать функциональную активность тромбоцитов за счет уменьшения образования тромбина,

являющегося мощным индуктором агрегации тромбоцитов. Этим можно объяснить дополнительное снижение частоты тромбоза стентов при добавлении очень низкой дозы одного из новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана) к сочетанию АСК и клопидогрела в исследовании ATLAS ACS2-TIMI 51 (очевидно, в данной ситуации выбранная доза антикоагулянта не привела к критическому увеличению частоты клинически значимых кровотечений, способному нивелировать пользу подобного сочетания лекарственных средств) [46]. Поэтому не исключено, что сочетание одного антиагреганта с полной дозой антикоагулянта по способности предотвращать тромбоз стентов окажется сопоставимым с сочетанием АСК как минимум с клопидогрелом при сохранении преимущества в профилактике кардиоэмболических и венозных тромбоемболических осложнений. Кроме того, оптимальная продолжительность двойной антиагрегантной терапии после коронарного стентирования окончательно не определена, в особенности при применении современных типов стентов, ряд из которых, судя по всему, обладает существенно меньшей тромбогенностью по сравнению со стентами, выделяющими сиролimus или паклитаксел [47, 48]. Однако как бы то ни было, очевидно, что накопленных данных пока недостаточно для отказа от сложившихся стереотипов. Так, исследование WOEST было сравнительно небольшим и объединяло очень разные категории больных и многочисленные особенности их ведения, оставленные на усмотрение лечащего врача.

Изучение возможностей уменьшения длительности тройной антитромботической терапии продолжается [47]. Так, помимо сопоставления 3 и 6-месячной, 6-месячной и более длительной тройной антитромботической терапии оценивается возможность ее сокращения вплоть до 6 недель (исследование ISAR-TRIPLE) [49].

Добавление пероральных антикоагулянтов к сочетанию АСК с прасутрелом или тикагрелором не изучено (в исследованиях TRITON и

PLATO, доказавших приемлемость применения подобной комбинации лекарственных средств у ряда категорий больных с ОКС, потребность в использовании пероральных антикоагулянтов являлась одним из критериев невключения). Однако в повседневной врачебной практике такие сочетания препаратов, как оказалось, все-таки используются. Так, при анализе результатов лечения у 377 больных, которым был имплантирован стент, выделяющий лекарства, и в дальнейшем применялась терапия, включающая АСК, антагонист витамина К и клопидогрел или прасугрел, оказалось, что частота крупных и мелких кровотечений у 21 больного, получавшего прасугрел, существенно выше, чем на клопидогреле (28,6 и 6,7% соответственно; ОР при учете наличия других предрасполагающих факторов 3,2 при 95% границах ДИ 1,1–9,1; $p = 0,03$) [50]. При этом существенной разницы по частоте ишемических событий у пациентов, получавших прасугрел и клопидогрел, отмечено не было.

Особенности практического использования антагонистов витамина К

Чтобы обеспечить наилучший клинический результат при использовании антагонистов витамина К, необходимо учитывать, что их эффективность и безопасность критически зависят от способности поддерживать МНО в границах терапевтического диапазона. Так, по данным метаанализа исследований SPORTIF III и IV, включавших в совокупности 3 587 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, смертность, частота суммы случаев инсульта и артериальных тромбоемболий, ИМ, крупных кровотечений и геморрагического инсульта были наименьшими в случаях, когда на протяжении в среднем 16,6 месяцев МНО удерживалось в границах терапевтического диапазона (2–3) более, чем 75% времени, и оказались наиболее высокими, когда этот показатель не достигал 60% [51]. Аналогичные наблюдения имеются и

при использовании антагонистов витамина К по другим показаниям [52]. Известно, что более успешному поддержанию МНО в границах целевого диапазона, снижению частоты кровотечений и даже смертности способствует регулярное определение МНО самим больным с помощью портативных приборов (по крайней мере, в случаях, когда пациент может быть этому обучен) [53].

Особенно опасен период подбора дозы антагонистов витамина К, когда возможны существенные колебания МНО в ту или иную сторону. Этот уязвимый период может продолжаться вплоть до 3 месяцев от начала лечения. Так, у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, ранее не принимавших антагонисты витамина К, в первые 3 месяца после начала подбора дозы частота крупных кровотечений была выше, чем при использовании антиагрегантов (сочетания АСК с клопидогрелом) [41]. Согласно данным метаанализа 33 исследований, в первые 3 месяца лечения венозных тромбоемболических осложнений частота крупных и внутричерепных кровотечений на фоне использования антагонистов витамина К была существенно выше, чем при более длительном их использовании [54]. Аналогичная закономерность отмечена и при начале использования варфарина в коагуляционной клинике, при этом особенно уязвимыми оказались больные старше 80 лет [55]. В целом представляется, что частота серьезных кровотечений в первые 3 месяца после начала лечения антагонистами витамина К как минимум сопоставима с ежегодной частотой подобных осложнений в дальнейшем. Один из способов избежать длительной чрезмерной антикоагуляции в начале подбора дозы варфарина – использовать низкие стартовые дозы препарата (до 5 мг) при ожидаемой повышенной чувствительности к нему, обусловленной, например, высоким риском кровотечений, старческим возрастом, хронической сердечной недостаточностью, болезнями печени, недавно перенесенной крупной операцией, приемом препаратов, повышающих чувствительность к варфарину (в

частности, амиодарона), а также неизвестной генетической чувствительностью [52, 56].

Появляются свидетельства нежелательности замены одного препарата варфарина на другой. Так, при ретроспективном анализе сведений о 37 756 больных с фибрилляцией предсердий в базе данных страховых компаний США, включающей сведения о выписанных рецептах, оказалось, что любая смена производителя варфарина в процессе лечения была сопряжена с повышенным риском возникновения геморрагических осложнений, с одной стороны, и тромботических, с другой, по сравнению с продолжением выписывания рецептов на препарат одного и того же производителя (оригинальный или генерик) (рис. 4) [57]. Эта закономерность наиболее отчетливо проявлялась у больных с достаточно тяжелой сопутствующей патологией (значениями индекса сопутствующих заболеваний Charlson ≥ 3). Очевидно, такой результат заставляет сомневаться по крайней мере в сопоставимости доз препаратов варфарина разных производителей, необходимых для поддержания целевых значений МНО. По-видимому, переход на препарат варфарина другого производителя требует повторной оценки МНО и при необходимости коррекции дозы лекарственного средства. Это обстоятельство делает крайне нежелательным «механическую» (и по сути бесконтрольную) замену препарата варфарина (в частности, на уровне аптеки), ког-

да о произошедшем не ставится в известность лечащий врач.

В случаях, когда сначала используются парентеральные антикоагулянты (препараты гепарина, фондапаринукс или бивалирудин), очень важно строго придерживаться правил перехода на последующий длительный прием антагонистов витамина К, предполагающий обязательное соблюдение двух условий: отмена парентерального введения антикоагулянта возможна (1) как минимум через 5 суток после начала приема антагониста витамина К и (2) не ранее, чем в при двух последовательных определениях с интервалом примерно в сутки МНО будет находиться как минимум на нижней границе терапевтического диапазона (для большинства показаний – 2 и выше) [52].

Новые пероральные антикоагулянты

Низкие дозы новых пероральных антикоагулянтов. Уже результаты предварительного изучения новых пероральных антикоагулянтов при ОКС, полученные в контролируемых клинических исследованиях 2 фазы, оказалисьстораживающими [58, 59]. Так, при добавлении апиксабана или ривароксабана к АСК дозозависимо увеличивался риск клинически значимых кровотечений, хотя положительное воздействие на частоту ишемических осложнений в целом «перевешивало» это неблагоприятное воздействие. Однако в случаях, когда новые пероральные антикоагулянты добавляли к сочетанию АСК и клопидогрела, рост частоты кровотечений оказался столь существенным, что нивелировал ожидаемую пользу, и совокупный клинический эффект вмешательства оказывался неблагоприятным.

Крупное исследование 3 фазы APPRAISE-II с использованием апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут было преждевременно остановлено после включения 7 392 больных с ОКС, имевших как минимум 2 дополнительных фактора риска неблагоприятного течения заболевания [60]. Причиной послужило существенное увели-



чение частоты крупных кровотечений (включая внутричерепные) на аспикабане, которое не компенсировалось снижением частоты повторных ишемических событий (суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта). При этом в 81% случаев больные, по крайней мере в начале исследования, одновременно получали сочетание АСК и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (преимущественно клопидогрела).

Более обнадеживающими оказались результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с использованием ривароксабана ATLAS ACS 2–TIMI 51 [46]. 15 526 больных, недавно перенесших ОКС, были рандомизированы к приему ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут, 5 мг 2 раза/сут или плацебо длительностью до 31 (в среднем 13) месяцев. При этом АСК в начале исследования использовали в 99% случаев, а ее сочетание с производным тиенопиридина – у 93% больных. В итоге в группе очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут) частота суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта оказалась существенно ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,84 при 95% границах ДИ 0,72–0,97; $p = 0,02$; для предотвращения одного события необходимо лечить 63 больных). Аналогичный результат был получен для сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,66 при 95% границах ДИ 0,51–0,86; $p = 0,002$), общей смертности (ОР 0,68 при 95% границах ДИ 0,53–0,87; $p = 0,002$) и случаев тромбоза стента (ОР 0,65 при 95% границах ДИ 0,45–0,94; $p = 0,02$). При этом ОР возникновения крупных кровотечений по критериям TIMI, не связанных с операцией коронарного шунтирования, увеличился в 3,46 раза (95% границы ДИ 2,08–5,77; для возникновения одного события необходимо лечить 83 больных), а ОР внутричерепных кровотечений – в 2,83 раза (95% границы ДИ 1,02–7,06; для возникновения одного события необходимо лечить 500 больных). В группе более высокой дозы ривароксабана частота кровотечений оказалась еще более высокой (достоверное уве-

личение ОР указанных выше кровотечений в 4,47 и 3,74 раза, соответственно) и утратилось положительное влияние на смертность. Кроме того, смертельных кровотечений при использовании более высокой дозы ривароксабана возникало больше, чем у рандомизированных к приему 2,5 мг 2 раза/сут. В итоге при обсуждении возможности добавления ривароксабана к сочетанию АСК с клопидогрелом рассматривают только очень низкую дозу препарата (2,5 мг 2 раза/сут) [8].

Причины такого несовпадения результатов двух крупных клинических испытаний до конца не ясны. Среди возможных объяснений – более «удачные» критерии отбора больных ATLAS ACS 2–TIMI 51 (включение больных без чрезмерно высокого риска кровотечений), а также выбор более «подходящей» (не слишком высокой) дозы препарата.

В целом накопленные факты свидетельствуют, что при добавлении невысоких доз новых пероральных антикоагулянтов к сочетанию АСК и клопидогрела ожидаемая польза легко нивелируется или перевешивается повышенным риском крупных кровотечений. Очевидно, если указанный подход в принципе оправдан, для реализации его преимуществ требуется особая тщательность при отборе больных, для которых соотношение пользы и риска кажется приемлемым [8]. «Портрет» такого больного еще предстоит детализировать. На основании исследования ATLAS ACS 2–TIMI 51 представляется, что кандидаты для добавления к сочетанию АСК и клопидогрела очень низкой дозы ривароксабана после окончания стандартного периода лечения парентеральными антикоагулянтами – это стабилизированные больные с ОКС без стойких подъемов сегмента ST с умеренным или высоким риском неблагоприятного исхода или ОКС с подъемами сегмента ST, не имеющие высокого риска кровотечений (включая, по-видимому, пожилой возраст, умеренную почечную недостаточность), без инсульта или ТИА в анамнезе, фибрилляции предсердий, клиренса креатинина менее 30 мл/мин, значимого

заболевания печени, регулярно не принимающие сильные ингибиторы цитохрома P450 3A4 и гликопротеина P. Иначе говоря, в целом это относительно молодые люди без серьезных сопутствующих заболеваний, которые лечатся неинвазивно или подвергаются ЧКВ.

Кроме того, не совсем ясно, какое сочетание антитромботических препаратов предпочтительнее для больного, теоретически подходящего для использования низкой дозы ривароксабана – тройная антитромботическая терапия с использованием ривароксабана или также превосходящее по эффективности «стандартное» сочетание АСК и клопидогрела, сочетание АСК и тикагрелора. Кроме того, доза ривароксабана, успешно использованная в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 (2,5 мг 2 раза/сут), была в 3–4 раза ниже дозы, изученной в профилактике инсульта и артериальных тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, а также при лечении венозных тромбоэмболических осложнений (15–20 мг 1 раз/сут). При этом увеличение дозы уже до 10 мг/сут сопровождалось существенным увеличением частоты крупных кровотечений, в значительной степени нивелировавших пользу подобного лечения. Соответственно, использование ривароксабана при ОКС предполагает отсутствие дополнительных показаний к длительному приему пероральных антикоагулянтов.

Число больных, получавших сочетание АСК с низкой дозой новых пероральных антикоагулянтов, в рамках клинических испытаний 3 фазы слишком мало для определенных выводов, имеющих практическое значение.

В 2012 г. опубликован метаанализ баз данных 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований новых пероральных антикоагулянтов, включавших в совокупности 31 286 больных с ОКС [61]. Показано, что хотя их добавление к антиагрегантам способствует умеренному снижению риска совокупности ишемических событий (ОР 0,86 при 95% границах ДИ 0,79–0,94) и случаев определенного или возможного тромбоза стентов (ОР

0,72 при 95% границах ДИ 0,56–0,92), этому положительному эффекту противостоит диспропорциональное («драматическое») увеличение ОР крупных кровотечений по критериями TIMI в 3,03 раза (95% границы ДИ 2,21–4,16). В итоге совокупный клинический эффект существенно не отличается от плацебо (ОР 0,98 при 95% границах ДИ 0,90–1,06). Положительного влияния на смертность также отмечено не было. Существенных отличий между разными представителями новых пероральных антикоагулянтов, а также исследованиями с частым и более редким одновременным применением двойной антитромбоцитарной терапии отмечено не было.

В 2013 г. опубликован еще один метаанализ 7 опубликованных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований 2 и 3 фаз, включавших в совокупности 30 866 больных с ОКС, у 13,4% из которых использовалась монотерапия АСК, а у 86,6% применялось сочетание АСК с клопидогрелом [62]. При учете суммы случаев смерти, ИМ или инсульта, с одной стороны, и совокупности крупных и некрупных кровотечений, требующих медицинского внимания, с другой, добавление новых пероральных антикоагулянтов к монотерапии АСК ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70 при 95% границах ДИ 0,59–0,84), с одной стороны, и умеренным (по сравнению с результатами предыдущего метаанализа) увеличением риска клинически значимых кровотечений, с другой (ОР 1,79 при 95% границах ДИ 1,54–2,09). При добавлении новых пероральных антикоагулянтов к сочетанию АСК и клопидогрела их положительное влияние было менее выраженным (ОР 0,87 при 95% границах ДИ 0,80–0,95), а риск кровотечений – еще более высоким (ОР 2,34 при 95% границах ДИ 2,06–2,66). Существенных (статистически значимых) различий в эффектах отдельных представителей новых пероральных антикоагулянтов не найдено. В итоге авторы полагают, что полученные данные могут свидетельствовать о перспективности изучения добавления новых пероральных антикоагулян-

тов к монотерапии эффективными антиагрегантами, или при укороченном использовании сочетания АСК и клопидогрела [62].

Вместе с тем с учетом многочисленных факторов, способных повлиять на результат применения новых пероральных антикоагулянтов, представляется, что данные метаанализов характеризуют общую тенденцию, но не исключают возможности использования некоторых препаратов этой группы при определенных обстоятельствах, если в соответствующих клинических исследованиях для них будет подтверждено приемлемое соотношение эффективности и безопасности.

Высокие дозы новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий

Доказано, что применение достаточно высоких доз новых пероральных антикоагулянтов по меньшей мере не уступает варфарину с целевым МНО 2–3 в профилактике кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий [63–65]. Можно ли рассматривать их как альтернативный варфарину способ предотвращения тромботических осложнений также после недавно перенесенного ОКС (в качестве монотерапии или в добавление к АСК)? Ответ на этот вопрос фактически отсутствует. Так, доля больных с ИМ в анамнезе в исследова-

ниях новых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции составляла около 15% (примерно от 2 500 до 3 000 человек). При этом нет отдельных сведений о случаях ИМ, перенесенного в ближайший 1-й год. Примерно 35% больных до начала исследований принимали либо АСК, либо клопидогрел, однако, за исключением исследования RE-LY, нет сведений о том, как часто больные продолжали их прием в последующем. По результатам этих клинических испытаний, частота возникновения новых случаев ИМ была невысока и существенно не отличалась от варфарина при использовании апиксабана и ривароксабана. В исследовании RE-LY имела тенденция к более частому выявлению ИМ в группе больных, рандомизированных к приему дабигатрана, однако эти события были очень редкими (так, чтобы увидеть 1 дополнительный случай ИМ, было необходимо использовать дабигатран вместо варфарина с целевым МНО 2–3 более чем у 500 больных). Кроме того, при столь редких событиях надежность сопоставления их встречаемости с точки зрения статистики вызывает серьезные сомнения. В настоящее время любой из новых пероральных антикоагулянтов разрешено использовать в качестве монотерапии через 1 год после ОКС [9]. Однако очевидно, что судить о возможности их применения в более ранние сроки после выраженного обострения коронарной болезни сердца не представляется возможным.

В исследованиях апиксабана и ривароксабана при фибрилляции предсердий запрещалось одновременное использование сочетания АСК и производного тиенопиридина (клопидогрела). В исследовании RE-LY сочетание дабигатрана с антиагрегантами (преимущественно монотерапией АСК) использовалось во время исследования у 27% больных; сочетание АСК с производным тиенопиридина (клопидогрелом) было возможным и к началу исследования применялось у 812 (4,5%) больных [66]. Согласно полученным данным при сочетании и дабигатрана и варфарина с одним антиагрегантом увеличивался риск крупных кровоте-

Наиболее эффективно, но больше кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> • АСК 75-100 ×1 + клопидогрел 75 ×1 или прасугрел 10 ×1* или тикагрелор 90 ×2* (* если показаны; эффективнее, но чаще кровотечения) или • Антагонист витамина К с МНО 2-2,5 + АСК 75 ×1 или • Антагонист витамина К с МНО 2,5-3,5
Менее эффективно, но меньше риск кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> • АСК 75-100 ×1 или • Клопидогрел 75 ×1 или • Антагонист витамина К с МНО 2-3

Рисунок 5. Анти тромботическое лечение в первый год после острого коронарного синдрома

ний; в наибольшей степени это происходило при одновременном применении АСК и клопидогрела. Однако, с другой стороны, преимущества каждой из доз дабигатрана перед варфарином, отмеченные в исследовании в целом, сохранялись при его использовании в сочетании с антиагрегантами. В частности, при сопоставимой эффективности риск кровотечений был наиболее низким при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. По-видимому, эти данные можно рассматривать как свидетельство в пользу возможности применения дабигатрана вместо антагонистов витамина К при необходимости тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования (не исключено, что в том числе и при ОКС). Очевидно, что здесь не будет обеспокоенности недостаточной защищенностью больного от возникновения тромбоза стента и других тромботических коронарных осложнений, с одной стороны, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут, обеспечивая не меньшую, чем варфарин, степень защиты от кардиоэмболических осложнений, может оказаться более безопасным в плане возникновения кровотечений, с другой. Однако следует учитывать, что доказательная база в пользу подобного подхода крайне скудна и пока нет ясности, сколько из 812 больных, получавших дабигатран в составе тройной антитромботической терапии в исследовании RE-LY, недавно перенесли ОКС.

Возможные способы профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших ОКС, разработанные с учетом приведенных выше соображений, представлены на *рисунках 5 и 6*. Очевидно, что в большинстве случаев наилучший эффект обеспечивает антитромботическая терапия с использованием сочетания двух лекарственных средств или монотерапия антагонистом витамина К с достаточно высокими значениями МНО. При этом польза заметно превосходит риск возникновения клинически значимых кровотечений. Однако, если вероятность возникновения серьезного кровотечения

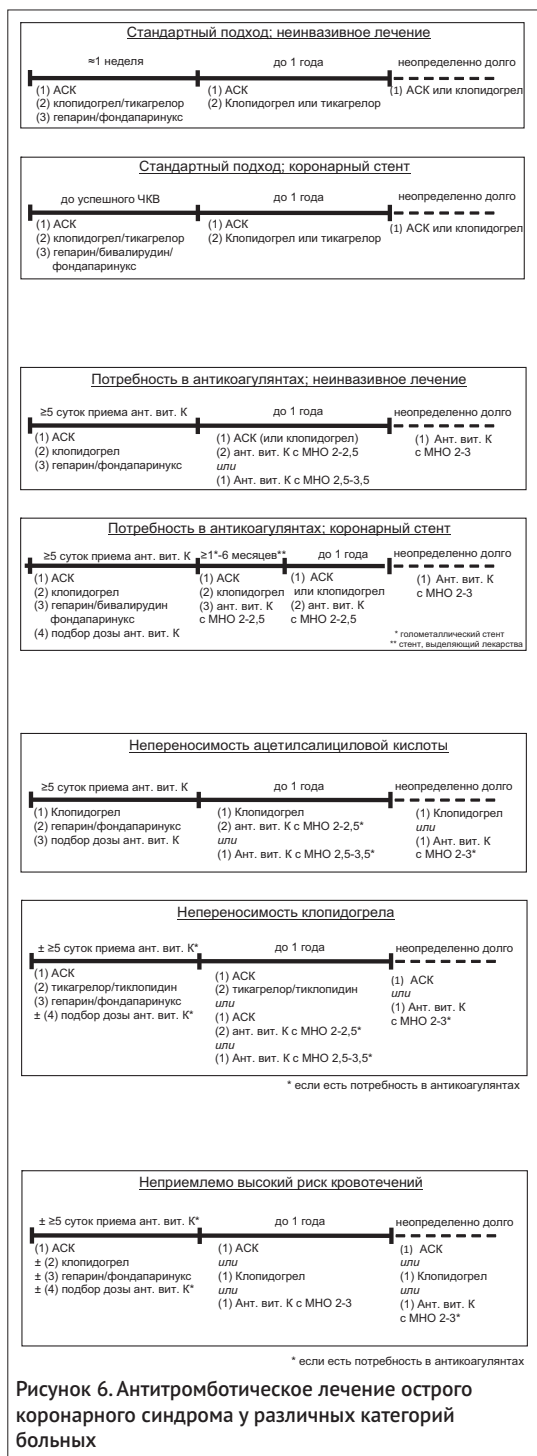
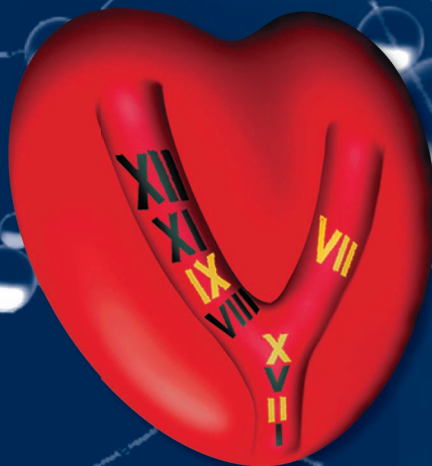


Рисунок 6. Анти тромботическое лечение острого коронарного синдрома у различных категорий больных

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоемболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоемболических осложнений после инфаркта миокарда



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 тромбоемболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика переходящих 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 геморрагическим расстройством, 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, внутрисердечным кровоизлиянием. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желателно 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, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромболического протеина С 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:** кровотечения; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, 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.**

представляется неприемлемо высокой или его ожидаемые последствия у данного особенно неблагоприятны, может быть принято решение об отказе от второго компонента комбинированного антитромботического лечения и использовании монотерапии АСК, клопидогрелом или антагонистов витамина К с МНО 2–3 (если есть потребность в длительном применении антикоагулянтов). Очевидно, это решение пожертвовать дополнительной эффективностью в пользу безопасности должно быть достаточно хорошо аргументировано. Существуют также ситуации, когда из-за крайне высокого риска серьезных кровотечений приходится отказываться от любого антитромботического лечения.

Заключение

У больных, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию), частота неблагоприятных исходов продолжает нарастать на протяжении достаточно длительного времени. Сейчас для снижения риска осложнений, связанных

с возникновением или прогрессированием тромбоза в коронарных артериях, у подобных больных на протяжении ближайшего 1-го года рекомендуют использовать комбинированную антитромботическую терапию. При этом в большинстве случаев речь идет о сочетании АСК с клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом. Однако, если одновременно существует необходимость профилактики или лечения кардиоэмболических или иных тромбоэмболических осложнений, подобный подход либо недостаточно эффективен, либо не изучен. В этих случаях следует использовать способы вторичной профилактики, основанные на антагонистах витамина К, сочетающие в себе возможности предупреждения как коронарных, так и всех остальных тромботических и тромбоэмболических осложнений. Во многом неясными остаются целесообразность применения тройной антитромботической терапии и связанные с ней особенности, а также возможность использования новых пероральных антикоагулянтов после недавно перенесенного острого коронарного синдрома.

Таблица 4.

Антитромботическая терапия после стентирования коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом, имеющих показания к длительному применению антикоагулянтов

Риск кровотечения	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний	Голометаллический или выделяющий лекарства	Как минимум 6 месяцев: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–3,0 или новый пероральный антикоагулянт или монотерапия ацетилсалициловой кислотой или монотерапия клопидогрелом в зависимости от показаний и клинической ситуации.
Высокий	Голометаллический*	4 недели: тройная терапия – антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. До 1 года: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–2,5 + клопидогрел 75 мг 1 раз/сут или ацетилсалициловая кислота 75–100 мг 1 раз/сут. Пожизненно: антагонист витамина К (варфарин) с МНО 2,0–3,0 или новый пероральный антикоагулянт или монотерапия ацетилсалициловой кислотой или монотерапия клопидогрелом в зависимости от показаний и клинической ситуации.

Примечания: представленный подход предложен для больных с фибрилляцией предсердий, но, очевидно, может быть распространен и на другие случаи, когда есть необходимость в неопределенно долгом использовании антикоагулянтов (цит. по [44], с изм.); при использовании комбинированной антитромботической терапии следует осуществлять защиту желудка с помощью ингибитора протонного насоса;

* по возможности следует избегать имплантации стентов, выделяющих лекарства; если подобный стент все-таки установлен, необходима более длительная тройная антитромботическая терапия.

Литература

1. *Hasdai D., Bebar 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.
2. *Goldberg R.J., Currie K., White K., et al.* Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) // *Am. J. Cardiol.* 2004. №93. P. 288–293.
3. *Yan A.T., Tan M., Fitchett D., et al.* One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry) // *Am. J. Cardiol.* 2004. №94. P. 25–29.
4. *Fox Keith. A.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al.* Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study) // *Eur. Heart J.* 2010. doi:10.1093/eurheartj/ehq326.
5. *Chan M.Y., Mabaffey K.W., Sun L.J., et al.* Prevalence, Predictors, and Impact of Conservative Medical Management for Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Who Have Angiographically Documented Significant Coronary Disease // *JACC Cardiovasc. Int.* 2008. №1. P. 369–378.
6. *Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K., et al.* Long-Term Mortality of Patients Undergoing Cardiac Catheterization for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation.* 2009. №119. P. 3110–3117.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. *Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M., et al.* 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 (Suppl.) P. e637S–e668S.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2009. №373. P. 1849–1860.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet.* 1996. №348. P. 1329–1339.
13. *Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., 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. P. 1967–1974.
14. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., 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. P. 1731–1738.
15. 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. P. 494–502.
16. *Fox K.A.A., Mehta S.R., 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. P. 1202–1208.
17. *Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., 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. P. 527–533.
18. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al.* Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // *N. Engl. J. Med.* 2005. №352. P. 1179–1189.
19. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial // *Lancet*. 2005. №366. P. 1607–1621.
20. *Budaj A., Yusuf S., Mehta S.R., 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. P. 1622–1626.
21. *Bhatt D.L., Fox K.A.A., 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. P. 1706–1717.
22. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0901301.
23. *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. P. 871–875.
24. *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. P. 1614–1617.
25. *Amin A.P., Bachuwar A., Reid K.J., 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.
26. *Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., et al.*, for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. 10.1056/NEJMoa1007964.
27. *Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al.*, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2009. №361. P. 1045–1057.
28. *Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., 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.). P. e419S–e494S.
29. 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.
30. 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. URL: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/04/01/CIR.0b013e318290826d.citation>.
31. 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. P. e1–142.
32. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmo-

- nary Embolism of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008. №29. P. 2276–2315.
33. *Anand S.S., Yusuf S.* Oral Anticoagulants Therapy in Patients With Coronary Artery disease. A Meta-analysis // *JAMA.* 1999. №282. P. 2058–2067.
34. *Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D., et al.* Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit // *Ann. Intern. Med.* 2005. №143. P. 241–250.
35. *Andreotti F., Testa L., Giuseppe G.L., et al.* Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients // *Eur. Heart J.* 2006. №27. P. 519–526.
36. *van Es R.F., Jonker J.J.C., Verbeugt F.W.A., et al., for the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group.* Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2002. №360. P. 109–113.
37. *Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2002. №347. P. 969–974.
38. *Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS). Investigators* Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction // *Lancet.* 1997. №350. P. 389–396.
39. *Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., 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. P. 1433–1441.
40. *Testa L., Zoccai G.B., Porto I., et al.* Adjusted Indirect Meta-Analysis of Aspirin Plus Warfarin at International Normalized Ratios 2 to 3 Versus Aspirin Plus Clopidogrel After Acute Coronary Syndromes // *Am. J. Cardiol.* 2007. №99. P. 1637–1642.
41. *The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2006. №367. P. 1903–1912.
42. *Nikolsky E., Mebran R., Dangas G.D., et al.* After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] Trial) // *Am. J. Cardiol.* 2012. №109. P. 831–838.
43. *Schomig A., Sarafoff N., Seyfarth M.* Triple anti-thrombotic management after stent implantation: when and how? // *Heart.* 2009. №95. P. 1280–1285.
44. *Lip G.Y.H., Huber K., Andreotti F., et al.* Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome and/or Undergoing Percutaneous Coronary Intervention/ Stenting. A Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association [EHRA] and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI] // *Thromb. Haemost.* 2010. №103. P. 13–28.
45. *Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verbeugt F.W.A., 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. URL:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
46. *Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., 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.
47. *Cassese S., Byrne R.A., 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. P. 3078–3087.
48. *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. P. 1340–1348.
49. URL:<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633?term=ISAR&recr=Open&rank=9>.

50. *Sarafoff N, Martischinig 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.
51. *White HD, Gruber M, Feyzi J, et al.* Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. Results From SPORTIF III and V // *Arch. Intern. Med.* 2007. №167. P. 239–245.
52. *Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al.* Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. №141 (Suppl.). P. e44S–e88S.
53. *Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, et al.* Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2006. №367. P. 404–411.
54. *Linkins LA, Choi P.T., Douketis J.D.* Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2003. №139. P. 893–900.
55. *Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al.* Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2007. №115. P. 2689–2696.
56. URL:http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo.
57. *Ghate S.R., Biskupiak J.E., Ye X, et al.* Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Analysis // *Ann. Pharmacother.* 2011. №45. P. 701–712.
58. *Mega J.L., Braunwald E, Mohanavelu S, et al, on behalf of the ATLAS ACS-TIMI 46 study group.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet*. 2009. №374. P. 29–38.
59. APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome. Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial // *Circulation*. 2009. №119. P. 2877–2885.
60. *Alexander J.H., Lopes R.D., James S, et al, for the APPRAISE-2 Investigators.* Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 699–708.
61. *Komocsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D.* Use of New-Generation Oral Anticoagulant Agents in Patients Receiving Antiplatelet Therapy After an Acute Coronary Syndrome. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Arch. Intern. Med.* 2012. №172. P. 1537–1545.
62. *Oldgren J, Wallentin L, Alexander J.H, et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart. J.* 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehr049.
63. *Connolly S.J., Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. №361. P. 1139–1351.
64. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J, et al, for the ROCKET-AF Investigators.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 883–891.
65. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. №365. P. 981–992.
66. *Dans AL, Connolly S.J., Wallentin L, et al.* Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial // *Circulation*. 2013. №127. P. 634–640. ■

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Вопрос. Можно ли пациенту с ОКС с подъемом сегмента ST, получившим на этапе скорой медицинской помощи 300 мг клопидогрела, дать Брилинту в нагрузочной дозе перед ЧКВ?

Ответ. Такое назначение не только возможно, но и представляется оптимальным. Результаты фармакокинетических исследований (DISPERSE-2) показывают, что при переходе с клопидогрела на тикагрелор (Брилинта®) происходит дальнейшее подавление функции тромбоцитов (в том числе у пациентов, хорошо отвечающих на клопидогрел по данным агрегометрии). Дизайн исследования PLATO, в котором сравнивалась эффективность тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС, позволял назначать нагрузочную дозу тикагрелора в случае предшествующего приема клопидогрела (рандомизация осуществлялась в течение 24 часов после начала симптомов ОКС, поэтому многие пациенты уже могли принять клопидогрел, в том числе в нагрузочной дозе). В группе тикагрелора 46% пациентов получили клопидогрел до назначения основного препарата. У этих больных сохранялись клиническое преимущество тикагрелора перед клопидогрелом, отмеченное в исследовании в целом.

Вопрос. Можно ли использовать тикагрелор на этапе скорой медицинской помощи? Ведь в исследовании PLATO его назначали только в стационаре?

Ответ. В действующих рекомендациях по лечению ОКС указано, что тикагрелор (или клопидогрел) следует принимать как можно быстрее (в том числе если планирует-

ся ЧКВ, надо это сделать как можно раньше до процедуры). Однако догоспитальное начало применения тикагрелора пока не изучено. К рискам подобного подхода можно отнести ошибочную диагностику ОКС, применение тикагрелора у неподходящих больных, а также нередкое отсутствие преимущественности в лечении со стационаром. В этой ситуации представляется, что до появления новых фактов на догоспитальном этапе разумно ограничиться использованием клопидогрела, а в стационаре переходить на тикагрелор, что соответствует подходу, практиковавшемуся в исследовании PLATO.

В настоящее время стартовало исследование ATLANTIC, сравнивающее догоспитальное и госпитальное назначение тикагрелора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым планируется проведение первичного ЧКВ.

Вопрос. У пациентки с Лейденской мутацией (FV) в анамнезе замершая беременность, пациентка получает курантил. Какова тактика при наступлении беременности, на какой срок назначать антикоагулянты?

Ответ. Данные о взаимосвязи между носительством Лейденской мутации и невынашиванием беременности носят достаточно противоречивый характер, поэтому в настоящее время нет рекомендаций о необходимости скрининга пациенток на носительство полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, даже в случае повторных выкидышей. Однако ряд авторов указывает на такую взаимосвязь, есть небольшие работы, посвященные эффективности различных режимов

антитромботической терапии для профилактики невынашивания беременности. Предлагается использовать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или нефракционированного гепарина (НФГ), в ряде исследований – в комбинации с АСК в низких дозах. Есть мнение, что начинать терапию гепарином следует как можно раньше, поскольку он может благоприятно влиять на процесс имплантации, улучшая функционирование трофобласта. Важно подчеркнуть, что эффективность такой терапии не имеет достаточной доказательной базы и, следовательно, этот способ лечения не рекомендован в настоящее время врачебными ассоциациями.

Единственным видом тромбофилии, требующим выявления при привычном невынашивании беременности на ранних сроках (3 выкидыша и более) или потере плода на поздних сроках – антифосфолипидный синдром. В случае его подтверждения у пациенток рекомендовано начать терапию НМГ в профилактической дозе или НФГ в низкой/профилактической дозе в комбинации с АСК в низкой дозе сразу при подтверждении беременности.

Вопрос. Пациентка получает варфарин после протезирования сердечного клапана. Какова тактика при наступлении беременности?

Ответ. Во время беременности в зависимости от типа протеза, его позиции, дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений и предпочтений больной предлагают выбрать один из трех подходов к использованию антикоагулянтов. Первый (сбалансированный) подход предполагает переход на подкожное введение лечебной дозы нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ) гепарина вплоть до 13-й недели беременности, применение варфарина в последующем и возобновление введения препаратов гепарина незадолго перед родами. При этом устраняется риск возникновения кумариновой эмбриопатии в наиболее уязви-

мый период, но сохраняется небольшой риск возникновения врожденной патологии центральной нервной системы. Второй подход подразумевает отказ от использования варфарина и применение лечебных доз НФГ или НМГ на протяжении всей беременности. Этот подход наиболее безопасен для плода, но не исчезают опасения, что он уступает варфарину по эффективности в предотвращении тромбоза протеза клапана. Третий подход предполагает использование варфарина на протяжении всей беременности с переходом на препараты гепарина непосредственно перед родами. Этот подход наиболее безопасен для матери, но сопряжен с максимальным риском нарушений развития плода. Поэтому его рекомендуют обсуждать только при очень высоком риске тромбоэмболических осложнений (протезы старых конструкций в митральной позиции, тромбоэмболические осложнения в анамнезе) или если беременная однозначно отдает предпочтение собственной безопасности. Кроме того, известно, что риск возникновения эмбриопатии при использовании низких доз антагонистов витамина К [АВК] (варфарин менее 5 мг, аценокумарол менее 2 мг) сравнительно невысок и составляет менее 3%.

При использовании НФГ и НМГ необходимо особенно тщательно следовать методике их дозирования. Так, введение НФГ должно обеспечивать увеличение АЧТВ как минимум в 2 раза выше верхней границы нормы (или средних нормальных значений у здоровых лиц для конкретной лаборатории) или поддерживать уровень анти-Ха активности в крови 0,35–0,70 ЕД/мл. При подкожном введении НФГ эти показатели следует измерять в середине интервала между двумя инъекциями (при двукратном введении – через 6 часов после инъекции).

НМГ должен вводиться дважды в сутки в дозе, подобранной по массе тела и скорректированной по анти-Ха активности в крови, которая через 4–6 часов после инъекции должна составлять 0,8–1,2 ЕД/мл. Рекомендуется опре-

делять анти-Ха активность еженедельно, т. к. по ходу беременности требуется постепенное наращивание дозы НМГ.

Независимо от выбранной стратегии степень антикоагуляции должна контролироваться очень строго (МНО следует измерять еженедельно). Рекомендовано интенсивное обучение этих пациентов и самоконтроль МНО у пациентов, которые могут его осуществлять. Целевой уровень МНО зависит от позиции клапанного протеза и соответствует текущим рекомендациям.

АВК должны быть замещены на НФГ или НМГ с 36-й недели. Подкожные инъекции НФГ или НМГ должны быть заменены на внутривенную инфузию НФГ как минимум за 36 часов до индукции родов или проведения кесарева сечения. НФГ должен быть прекращен за 4–6 часов до плановых (индуцированных) родов и возобновлен через 4–6 часов после родов в случае отсутствия геморрагических осложнений. В случае экстренных спонтанных (неиндуцированных) родов у женщин на фоне антикоагулянтной терапии риск геморрагических осложнений крайне высок. В случае экстренных родов на фоне терапии НФГ или НМГ необходимо введение протамина сульфата (который лишь частично нивелирует эффект НМГ). В случае экстренных родов на фоне приема матерью АВК предпочтительной тактикой родоразрешения является кесарево сечение с целью снизить риск внутричерепных кровоизлияний у плода. Перед вмешательством следует ввести матери свежемороженную плазму для снижения уровня МНО ≤ 2 . Также может быть использован пероральный витамин K_1 (0,5–1 мг), однако ожидать снижения МНО можно будет лишь через 4–6 часов. В случае, если мать получала АВК в момент родов, плоду следует ввести свежемороженную плазму и витамин K_1 (плод может находиться в состоянии гипокоагуляции до 8–10 дней после отмены АВК).

Вопрос. *Каков режим антитромботической терапии во время и после выполнения*

радиочастотной абляции по поводу мерцательной аритмии?

Ответ. До РЧА следует исключить наличие тромба в левом предсердии. Если антикоагулянтная терапия не проводится, ее следует назначить в течение 48 часов после визуализации левого предсердия.

Наиболее безопасной тактикой является выполнение РЧА на фоне продолжения терапии варфарином с поддержанием МНО в нижней части целевого диапазона (2–2,5). Это позволяет снизить риск перипроцедуральных инсультов, включая немые инфаркты мозга. Перевод на гепарин на время процедуры сопряжен с повышением риска геморрагических осложнений. Данные о возможности проведения РЧА на фоне терапии новыми пероральными антикоагулянтами (дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном) ограничены.

После РЧА терапия антикоагулянтами должна быть продолжена минимум в течение 3 месяцев. Необходимость дальнейшей терапии варфарином независимо от успеха абляции определяется суммарным риском тромбоэмболических осложнений, вычисленных по шкале CHA_2DS_2-VASc : если сумма баллов ≥ 2 , пациенту показана длительная терапия пероральными антикоагулянтами. Необходимость продолжения антикоагулянтной терапии связана с относительно высокой частотой рецидивов мерцательной аритмии после РЧА и, соответственно, сохраняющимся риском тромбоэмболических осложнений.

Вопрос. *Каков алгоритм действий при кровотечении на фоне терапии дабигатраном?*

Ответ. К сожалению, специфического антитота к дабигатрану в настоящее время не существует, ведутся разработки нейтрализующих препарат антител. Независимо от тяжести и локализации кровотечения прием дабигатрана следует приостановить, необходимо идентифицировать источник кровотечения, должны быть выполнены возможные местные манипуляции

для прекращения кровотечения. В случае передозировки препарата целесообразен прием активированного угля.

А. Легкое кровотечение

Пропустить прием 1–2 доз, чаще всего этого оказывается достаточно.

Б. Умеренно-тяжелое кровотечение

(уменьшение уровня гемоглобина на 20 г/л и более / переливание двух и более единиц эритроцитарной массы / кровотечение, затрагивающее критические области: внутриглазное, внутричерепное, внутриспинальное, внутримышечное с синдромом сдавления, забрюшинное, внутрисуставное, перикардальное).

Следует отменить прием сопутствующих антитромбоцитарных препаратов. В случае необходимости возможно возмещение объема жидкости, а также трансфузия компонентов крови: эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы. Необходимо верифицировать время приема последней дозы дабигатрана: если оно не превышает 4 часов, следует назначить активированный уголь. Необходимо измерить уровень креатинина плазмы и рассчитать клиренс креатинина, поскольку нарушение почечной функции может привести к пролонгированию действия дабигатрана (в норме его период полужизни составляет 12 часов). Необходимо определить степень антикоагуляции: это можно сделать с помощью такого показателя, как «протромбиновое время разбавленной плазмы» на приборе Hemoclot; при его отсутствии отчасти можно ориентироваться на АЧТВ.

В случае продолжающегося кровотечения могут быть использованы неспецифические прокоагулянтные препараты (концентрат комплекса протромбина¹, рекомбинантный активированный фактор VII²), хотя доказательная база эффективности такой терапии у людей крайне ограничена. Препаратом первой линии является концентрат комплекса протромбина (PCC) 40 МЕ/кг; если кровотечение продол-

жается, ввести комплексный концентрат комплекса протромбина, содержащий витамин К-зависимые факторы II, IX, X и протеин С, а также активированный фактор VII (FEIBA) в дозе 50 МЕ/кг; далее следует вводить рекомбинантный активированный VII фактор в дозе 90 мкг/кг. Оценить эффект введения прокоагулянта следует минимум через 30 минут, прежде чем начать введение следующего. Важно помнить, что введение прокоагулянтов связано с повышением риска тромбозов.

В. Угрожающее жизни кровотечение (внутричерепное кровотечение/ снижение уровня гемоглобина на 50 г/л и более / переливание 4 и более доз эритроцитарной массы / гипотония, требующая инотропной поддержки / необходимость в хирургическом вмешательстве).

Такая клиническая ситуация предполагает проведение всех перечисленных выше неспецифических мероприятий, а также назначение прокоагулянтов: ввести FEIBA, при его отсутствии – другой PCC или рекомбинантный VII фактор.

При тяжелом и угрожающем жизни кровотечении дабигатран может быть также удален путем гемофильтрации с использованием угольных фильтров. Эта методика может использоваться в случае непрекращающегося кровотечения, гемодинамической нестабильности; особенно целесообразно ее выполнение при высокой концентрации дабигатрана или при удлинении периода полужизни препарата из-за почечной недостаточности. За четырехчасовую процедуру можно удалить до 65% препарата. Также может быть выполнен гемодиализ (в течение 6–8 часов, без использования гепарина, по протоколу «интоксикация»). При этом каждые 3 часа следует оценивать уровень антикоагуляции.

Вопрос. Как объяснить отсутствие преимуществ тикагрелора перед клопидогрелом у больных, включенных в исследование PLATO в США?

¹ В РФ в настоящее время доступны препараты Протромплекс 600, Фейба.

² В РФ в настоящее время доступен препарат Новосэвен.

Ответ. После получения результатов анализа подгрупп исследования PLATO, продемонстрировавшего недостоверную тенденцию к большей эффективности клопидогрела в Североамериканском регионе, было проведено специальное исследование для выявления причин этого феномена (при этом данные по Канаде анализировались с данными по остальным регионам, учитывая в отдельную подгруппу пациентов из США).

Проверка качества проведения исследования показала отсутствие различий между центрами в США и остальном мире, в первую очередь этот анализ основывался на количестве вопросов и замечаний по пациенту (в среднем 68 и 51 соответственно). При аудите не было выявлено ошибок в регистрации неблагоприятных событий. Образцы для фармакокинетического исследования, собранные в центрах США, содержали тикагрелор с такой же частотой, что и остальные пробы, и это исключало ошибки при упаковке препарата. Одышка чаще фиксировалась в группе тикагрелора как в США (22% против 10%), так и во всем остальном мире (14% против 8%).

В соответствии с дизайном исследования PLATO все пациенты должны были получать АСК 75–100 мг в сутки (с нагрузочной дозой от 160 до 500 мг; в случае, если ранее пациенты АСК не принимали). После проведения ЧКВ рекомендовалось использование дозы АСК 325 мг в течение ≤ 6 месяцев. Дозу АСК определял врач-исследователь, она фиксировалась на каждом визите. Поскольку предварительный анализ показал, что используемые дозы АСК значительно различались между пациентами из США и «остальным миром», режимы дозирования АСК были оценены в рамках модели Кокса.

Наиболее часто высокая доза АСК (более 300 мг) назначалась в момент рандомизации с последующим ее снижением. Начиная со 2 суток значительно большая часть американских пациентов получала высокую дозу АСК в сравнении с пациентами, проживающими в

других регионах (61% vs. 4%). Анализ медиан поддерживающих доз АСК показал, что они на 80–100% определяют региональные особенности терапии тикагрелором/клопидогрелом. Низкая доза АСК в обоих регионах (США / не США) ассоциируется с более низкой частотой неблагоприятных событий на фоне приема тикагрелора. Суммирование этих результатов для всей когорты показало, что при поддерживающей дозе АСК ≥ 300 мг имеет преимущества клопидогрел (ОР 1,45; 95% ДИ 1,01–2,09), при дозе АСК ≤ 100 мг преимущество имеет тикагрелор (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86); взаимодействие дозы АСК и эффекта проводимой терапии высокодостоверно, $p = 0,00006$.

Важно, что расчетная вероятность случайного выявления ложноположительного взаимодействия лечения с одним из тестируемых факторов (включая дозу АСК) оказалась достаточно высокой – 79%. Таким образом, статистический анализ продемонстрировал как возможность случайного получения соответствующих данных, так и возможную роль дозы АСК в региональных особенностях терапии тикагрелором/клопидогрелом.

Существенным ограничением данного исследования является относительно малый размер когорты пациентов из США ($n = 1413$), высокую дозу АСК также суммарно получало небольшое количество пациентов ($n = 958$).

Основным остается вопрос о биологическом механизме возможного неблагоприятного взаимодействия тикагрелора и высоких доз АСК. В качестве одной из гипотез рассматривается подавление синтеза простациклина при приеме АСК в дозах более 80 мг. Известно, что простациклин снижает активность тромбоцитов и *in vivo* может выступать в качестве синергиста блокаторов рецепторов $P2Y_{12}$. Возможно, в присутствии сильных блокаторов рецепторов $P2Y_{12}$ (тикагрелор «сильнее» клопидогрела) спектр эффектов высоких доз АСК смещается в сторону протромботических.

Вопрос. Можно ли назначать тикагре-
лор одновременно с тромболитиками пациен-
там с инфарктом миокарда?

Ответ. В настоящее время такая комби-
нация не рекомендована кардиологически-
ми сообществами в связи с недостаточной
изученностью вопроса. В исследование PLATO
включались пациенты с ОКС с подъемом сег-
мента ST, которым планируется проведение
первичного чрескожного коронарного вме-
шательства; использование тромболитика в
предшествующие 24 часа являлось критерием
исключения.

Вопрос. Как правильно перевести паци-
ента с фибрилляцией предсердий, получающего
варфарин с целью профилактики кардиоэмбо-
лического инсульта, на ривароксабан?

Ответ. При переходе с варфарина на ри-
вароксабан следует отменить варфарин и про-
должать измерять МНО. При значении МНО
менее 2,5 немедленно (или лучше на следую-
щий день) следует начать лечение риварок-
сабаном в дозе, соответствующей функции
почек. Для этого у больного необходимо рас-
считать клиренс креатина. Это связано с тем,
что примерно 1/3 ривароксабана выводится
почками. При нормальном клиренсе креати-
нина доза ривароксабана составляет 20 мг
однократно в сутки. При снижении клиренса
креатинина до 30–49 мл/мин рекомендуемая
суточная доза ривароксабана снижается до 15
мг. С особой осторожностью рекомендуют
использовать ривароксабан при одновременном
приеме препаратов, повышающих его кон-
центрацию в крови. Согласно рекомендации
производителя при величине клиренса 15–29
мл/мин суточная доза также составляет 15
мг, а при клиренсе креатинина менее 15 мл/
мин ривароксабан противопоказан. Следует

иметь в виду, что при клиренсе менее 30 мл/
мин концентрация препарата в плазме возрастает
в 1,6 раза. Кроме того, подобный клиренс
креатинина был критерием исключения в ис-
следовании ROCKET-AF, ставшего основой для
одобрения использования ривароксабана при
фибрилляции предсердий. Поэтому европей-
ские и отечественные клинические рекомен-
дации по лечению фибрилляции предсердий
запрещают применение ривароксабана в слу-
чаях, когда клиренс креатинина не достигает
30 мл/мин.

Вопрос. Какие лабораторные показате-
ли необходимо контролировать при лечении
ривароксабаном?

Ответ. Ривароксабан в отличие от анта-
гонистов витамина К не требует специального
лабораторного контроля в процессе лечения.
Однако в особых случаях (острое кровоте-
чение, необходимость urgentной большой опе-
рации и т. п.) для оценки антикоагулянтного
эффекта могут быть использованы два теста:
протромбиновое время (с реактивами типа Не-
опластин), а также анти-Ха фактор активность
с помощью хромогенных субстратов. Произво-
дитель ривароксабана отмечает, что, используя
контрольные плазмы и калибратор риварок-
сабана с помощью измерения анти-Ха фактор
активности, можно определить плазменное со-
держание ривароксабана в диапазоне от 20 до
660 нг/мл. Калибраторы и контрольные плазмы
выпускаются фирмами Technoclone и Nuphen
Biomed. Производитель ривароксабана сооб-
щает, что при назначении препарата удлиня-
ется протромбиновое время, причем степень
увеличения показателя зависит от величины
принимаемой дозы, времени, прошедшего с
момента последнего приема препарата, и функ-
ции почек.

Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии 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

БЕЗОПАСНОСТЬ

- Значительно ниже частота внутрисерепных и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином²
- Общая частота кровотечений сопоставима с таковой при приеме варфарина¹
- Изучен у разных групп пациентов, более 75 000 пациентов в программах клинических исследований

ПРОСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Фиксированная доза
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: 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 микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения (например, внутрисерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения). Заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Беременность и период грудного вскармливания. Детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены). Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется для данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30-15 мл/мин), поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения. У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром), поскольку концентрация ривароксабана в плазме при одновременном приеме с этими препаратами может повышаться до клинически значимого уровня, что увеличивает риск развития кровотечений. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее 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. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Ксарелто® 15 и 20 мг следует применять во время еды. Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50-30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение ривароксабана может сопровождаться повышенным риском скратого или венозного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Часто отмечаются: анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), тахикардия, кровоизлияние в глаз желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальные кровотечения), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечения из ран), избыточная гематома при ушибе, повышение активности трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кратковременный обморок, кровотечения из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), носовое кровотечение, зуд (включая несчастные случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с умеренным нарушением функции почек) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 25.01.2012. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891. 2. Data on file. Bayer Pharma AG, Berlin, Germany.

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



Bayer HealthCare

ВПЕРВЫЕ

официальный перевод
**Европейской
Фармакопеи**
на русский язык



реклама

Европейская Фармакопея –
официальный государственный
стандарт качества лекарственных
средств для
37 стран-участников
и **22 стран-наблюдателей.**

Названия статей



РУССКИЙ



АНГЛИЙСКИЙ

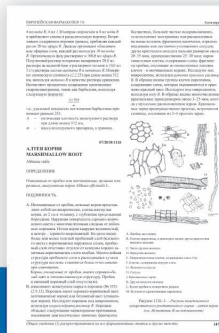


ЛАТЫНЬ

- Содержит стандарты качества на ЛС мирового уровня
- Описывает современные методы контроля качества ЛС
- Включает современные концепции оценки качества ЛС и обеспечения качества проведения испытаний

Содержит:

общие разделы | общие фармакопейные статьи | частные фармакопейные статьи



По вопросам приобретения обращайтесь
в Издательство «Ремедиум»
Тел.: 7 (495) 780-34-25
www.remedium.ru