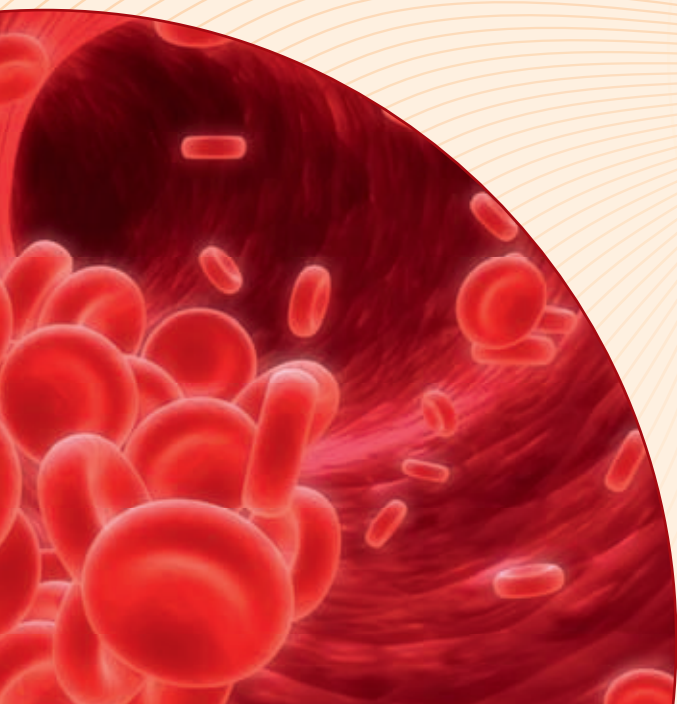


# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



 ПЕНТИУМ

№1•2012

**АТЕРОТРОМБОЗ**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№1, 2012

**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:**

Грищенко Е.Б.

**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

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<sup>№</sup>ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

Подписано в печать: 31.10.2012

Тираж: 12 000 экз.

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

**ОБЗОРЫ**

*Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий. Что нового?*  
Е.П. Панченко.....2

*Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта*  
В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая.....16

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: позиции 2012 г.*  
И.С. Явелов.....26

*Двойная антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (данные регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2)*  
А.Д. Эрлих.....44

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*Алгоритм лабораторного молекулярно-генетического исследования для определения индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам – шаг навстречу персонализированной медицине*  
О.В. Сироткина, Т.В. Вавилова.....49

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ЧТО НОВОГО?

Е.П. Панченко, д.м.н., проф.

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

Важнейшей проблемой для больных с фибрилляцией предсердий (ФП) является повышение риска ишемического инсульта (ИИ) и системных тромбоэмболий (ТЭ). Со времен опубликования результатов Фрамингемского исследования в 1978 г. известно, что если объединить всех больных с ФП, то у них риск ИИ/ТЭ увеличен в 7 раз по сравнению с лицами той же возрастной группы, имеющими синусовый ритм. В наибольшей степени (в 17,6 раза) риск инсульта и тромбоэмболий повышен у больных с ФП и поражением клапанного аппарата сердца, но и у больных с ФП без поражения клапанного аппарата риск инсульта и сосудистой эмболии (СЭ) увеличен в 5,6 раза. Среди тромбоэмболических осложнений у больных с ФП более 90% приходится на ИИ. Результаты регистра REACH также подтвердили, что наличие фибрилляции предсердий значительно ухудшает прогноз больных со стабильными проявлениями атеротромбоза не только в виде учащения инсульта, но и обострений ишемической болезни сердца (ИБС), кровотечений и сердечно-сосудистой смерти. Инсульт и системные эмболии у больных с ФП чаще имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в левом предсердии или его ушке. Тем не менее около одной четверти инсультов у пациентов с ФП имеет атеротромботическую природу, кроме того, следует учитывать и вклад артериальной гипертензии, которой страдает около половины пожилых больных с фибрилляцией предсердий.

До недавнего времени препаратами выбора для профилактики инсульта при ФП являлись антагонисты витамина К (АВК). Последний мета-анализ 6 исследований, выполненный Hart и соавт. в 2007 г. и объединивший почти 3000 больных с ФП, показал, что применение варфарина снижает относительный риск (ОР) развития всех инсультов на 64%, при этом абсолютное ежегодное снижение риска составляет 2,7% в год. Снижение относительного риска ИИ еще больше и составляет 67%. Следует подчеркнуть, что эффективность АВК была близкой при первичной и вторичной профилактике инсульта. Отметим, что еще в 1999 г. в первом мета-анализе, объединившем исследования с АВК, Hart и соавт. показали, что назначение АВК на 26% снижает относительный риск смерти у больных с ФП, при этом частота больших кровотечений была невысокой (1,2%).

При доказанной эффективности варфарина и других АВК их назначают далеко не всем из нуждающихся пациентов. Так, по данным российского фрагмента регистра REACH, среди больных с ФП, имеющих абсолютные показания к назначению АВК, их принимали только 53,1%, близкие результаты (45,8%) были получены и в российской части международного регистра Record AF. Кроме того, известно, что и терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО), отражающий адекватность антикоагуляции, довольно часто не достигается. Даже в условиях клинического исследо-

вания RELY у российских больных, вошедших в группу варфарина, доля значений МНО, оказавшихся в терапевтическом диапазоне, не превышала 53%.

Известны особенности АВК, ограничивающие назначение и прием этих антикоагулянтов. Медленное начало и прекращение действия АВК является основанием для так называемой терапии «моста» с помощью быстро действующих антикоагулянтов. Межиндивидуальная вариабельность антикоагулянтного эффекта АВК является причиной необходимости индивидуального режима дозирования препаратов. Наличие узкого терапевтического окна требует рутинного тщательного контроля МНО. Ряд лекарственных препаратов и пищевых продуктов оказывают влияние на антикоагулянтный эффект АВК, что осложняет жизнь пациента диетическими ограничениями и требует рутинного лабораторного контроля. Известно, что у 25–30% европейцев встречаются генетические особенности, влияющие на метаболизм S-изомера варфарина в печени с помощью цитохрома P450 2C9 и молекулу мишень – витамин К-эпоксид редуктазу. Кроме того, наряду с четырьмя факторами крови, АВК снижают образование печенью и других витамин К-зависимых белков, включая компоненты противосвертывающей системы: протеины С и S, что при стремлении врача быстро насытить больного варфарином и не назначении одновременно парентеральных антикоагулянтов может привести к тромбозам микроциркуляторного русла и некрозам кожи.

Поэтому важным представляется появление новых пероральных антикоагулянтов. В качестве мишеней создатели препаратов выбрали два фактора свертывания крови: Ха фактор и тромбин. К осени 2012 г. опубликованы результаты 3-х исследований, в которых эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта и ТЭ у больных с ФП сравнивалась с варфарином. В этих исследо-

ваниях изучены три новых антикоагулянта: прямой ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат (в дальнейшем называемый дабигатраном) и два прямых ингибитора Ха фактора свертывания крови – ривароксабан и аписабан.

Следует подчеркнуть, что при наличии особенностей у каждого препарата все 3 исследования продемонстрировали общие черты, заключающиеся как минимум в сравнимой с варфарином эффективности в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболий, лучшей безопасности в виде снижения риска геморрагических инсультов и в наличии тенденции к снижению смертности. Тем не менее в результатах каждого исследования с новым антикоагулянтом имеются особенности, которые помогут врачу выбрать оптимальный антикоагулянт для конкретного пациента с ФП.

**Дабигатран** был изучен в исследовании RE-LY (1), в котором сравнивался с варфарином в отношении профилактики ИИ и системных ТЭ у больных с ФП. В исследование было включено 18 113 пациентов с ФП, имевших по меньшей мере один из нижеперечисленных факторов риска (ФР): инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, фракцию выброса  $\leq 40\%$ , недостаточность кровообращения  $\geq$  II стадии по классификации NYHA в предшествующие 6 месяцев и возраст старше 75 лет. Для больных в возрасте 65–74 лет обязательным для включения было дополнительное наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии или ИБС. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, а также в первые 2 недели после ИИ, и инсульта, приведшего к инвалидизации. В исследование не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и заболеваниями печени.

Протокол исследования предусматривал сравнение эффективности двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) с традиционным лечением варфарином с целевым

Таблица 1.  
Рекомендации\* по замене антикоагулянтов (терапия «моста»)

Переход	Детали
С антагонистов витамина К на дабигатран	Прекратить прием АВК, когда МНО станет < 2,0, начать прием дабигатрана
С дабигатрана на антагонисты витамина К (Дабигатран может повышать МНО, поэтому при переходе на АВК для оценки их действия МНО измерять через 2 дня)	Начало лечения антагонистами витамина К зависит от функции почек: <ul style="list-style-type: none"> <li>• если КлКр ≥ 50 мл/мин, назначить АВК за 3 дня до отмены дабигатрана</li> <li>• если КлКр ≥ 30, но &lt; 50 мл/мин, назначить АВК за 2 дня до отмены дабигатрана</li> <li>• если КлКр 15–30 мл/мин, назначить АВК за 1 день до отмены дабигатрана</li> </ul>
С дабигатрана на парентеральные антикоагулянты	Назначить парентеральные АКГ через 12 часов после приема последней дозы дабигатрана
С парентеральных антикоагулянтов на дабигатран	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при п/к введении НМГ/НФГ/Фонда принять дабигатран вместо очередной инъекции или за 2 часа до нее</li> <li>• в случае в/в введения назначить дабигатран одновременно с прекращением инфузии НФГ</li> </ul>

\*- Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al. *Thromb Haemost* 2012;107

Таблица 2.  
Отмена дабигатрана перед плановыми хирургическими вмешательствами и инвазивными процедурами\*

Клиренс креатинина (мл/мин)	Период полужизни дабигатрана	Длительность времени ожидания после приема последней дозы дабигатрана до плановой хирургической операции	
		Пациенты со стандартным риском кровотечения	Пациенты с высоким** риском кровотечения
≥ 80	-13	24 часа	2 дня
≥ 50 но < 80	-15	1–2 дня	2–3 дня
≥ 30 но < 50	-18	2–3 дня (> 48 часов)	4 дня

\*\* - хирургические вмешательства, связанные с высоким риском кровотечений (операции на сердце, мозге, желудочно-кишечном тракте, крупных органах, при эпидуральной анестезии)

\*- Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al. *Thromb Haemost* 2012;107

значением МНО 2,0–3,0. Доза дабигатрана была «ослеплена», лечение варфарином проводилось открытым способом. Средний период наблюдения составил 2 года, практически у всех больных (99,9%) удалось проследить клинические исходы. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и ТЭ. Первичной конечной точкой безопасности были большие геморрагические осложнения.

Дабигатран в дозе 150 мг дважды в день (Дабигатран-150) оказался на 35% эффективнее варфарина в отношении снижения частоты первичной конечной точки эффективности, которая была отмечена у 134 пациентов (1,11% в год) в группе Дабигатран-150 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина, ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82,  $p < 0,001$ . При этом следует отметить, что в группе Дабигатрана-150 по сравнению с варфарином отмечалось достоверное снижение частоты ИИ или инсультов неуточнен-

ИННОВАЦИЯ

ПРОФИЛАКТИКА **ИНСУЛЬТА** И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



## ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

**Прадакса® 150 мг**  
**два раза в день**

Единственный зарегистрированный  
пероральный антикоагулянт,  
доказавший преимущество  
над варфарином  
в профилактике инсульта\*



ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3  
Тел. +7 (495) 544 5044

150 мг 2 раза в день  
**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат  
Высокоэффективная профилактика инсульта

\* Stuart J. Connolly M.D. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. sept. 17, 2009, vol. 361 N12, p. 1139-51

Таблица 3.  
Лекарственные взаимодействия дабигатрана и выбор дозы<sup>#</sup>

Лекарственные взаимодействия и рекомендуемая доза дабигатрана	Влияние на экспозицию дабигатрана
<b>Не требуется корректировки дозы дабигатрана</b>	
Аторвастатин	Уменьшается на 18%
Диклофенак	Не влияет
Пантопразол	Уменьшается на 30%*
Клопидогрел	Повышается на 30–40%*
Дигоксин	Не влияет
<b>Использовать меньшую дозу дабигатрана (110 мг x 2 раза в день)</b>	
Верапамил	Повышается на 20–150%
<b>Использовать дабигатран с осторожностью и оценивать риск кровотечений</b>	
Хинидин	Повышается на 50%*
Амиодарон	Повышается на 60%*
Кларитромицин	Повышается на 19%*
<b>Применение дабигатрана не рекомендовано</b>	
Дронедарон	Повышается на 100%*
Рифампицин	Повышается на 67%*
Карбамазепин, фенитоин	Уменьшается (% нет информации)
Ингибиторы протеаз (ритонавир, типранавир, нелфинавир, саквинавир)	Неизвестно
<b>Применение дабигатрана противопоказано</b>	
Кетоконазол	Повышается на 150%*
Итраконазол, такролимус и циклоспорин	Повышается (% – нет информации, но in vitro эффект близок к кетоконазолу)

\* - данные получены на добровольцах

<sup>#</sup> - Huisman M.V, Lip G., Diener H.-C., et al. *Thromb Haemost* 2012;107

Таблица 4.  
Алгоритм\* выбора дозы дабигатрана для профилактики инсульта у больных с ФП в зависимости от функционального состояния почек

<i>Перед первоначальным назначением дабигатрана необходимо рассчитать клиренс креатинина</i>						
Больные с фибрилляцией предсердий и следующими факторами риска ишемического инсульта: ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе, ФВ < 40%, ХСН ФК NYHA ≥ 2, возраст ≥ 75 лет или возраст ≥ 65 лет + СД/ИБС/АГ						
Рассчитать Клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта						
<30 мл/мин	30–50 мл/мин		> 50 мл/мин			
В Европе п/показан	Высокий риск кровотечений		< 75 лет	75–80 лет		≥ 80 лет
				Низкий риск ИИ/ТЭ и высокий риск кровотечений		
	110 мг x 2 р.	150 мг x 2 р.	150 мг x 2 р.	110 мг x 2 р.	150 мг x 2 р.	110 мг x 2 р.

\* - Huisman M.V, Lip G., Diener H.-C., et al. *Thromb Haemost* 2012;107

ной этиологии, что, соответственно, составляло: 0,92/1,20% в год ( $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} = 0,03$ ).

Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день (Дабигатран-110) оказался сравним по эффективности с варфарином. Первичная конечная точка эффективности отмечалась у 182 пациентов (1,53% в год) в группе Дабигатран-110 против 199 пациентов (1,69% в год) в группе варфарина, ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11,  $p < 0,34$ .

Серьезные кровотечения – наиболее грозные осложнения антикоагулянтной терапии. По сравнению с варфарином риск больших кровотечений на фоне приема дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день был одинаковым: 3,11% в группе Дабигатран-150 и 3,36% в группе варфарина, ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07,  $p < 0,31$ . Частота больших кровотечений в группе Дабигатран-110 была существенно (на 20%) ниже, чем в группе варфарина, соответственно 2,71 и 3,6% в год, ОР 0,8; 95% ДИ 0,69–0,93,  $p = 0,003$ . Особенно впечатляют результаты о частоте наиболее грозного геморрагического осложнения – геморрагического инсульта. По сравнению с группой варфарина в группе Дабигатран-110 его относительный риск был ниже на 69%, а в группе Дабигатран-150 – на 74%. Его частота в обеих группах дабигатрана оказалась существенно ниже, чем у больных, получавших варфарин: Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин – 0,1% в год/0,12% в год/0,38% в год.

Однако в группе Дабигатран-150 отмечено наибольшее число желудочно-кишечных кровотечений. Их частота в год в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, составила: 1,12/1,51/1,02% в год ( $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{варфарин}} = 0,43$ ,  $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} < 0,001$ ,  $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{Дабигатран-150}} = 0,007$ ).

Частота смерти от всех причин имела тенденцию к снижению в группе Дабигатран-150 и составила в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин соответственно: 3,75/3,64/4,13% в год ( $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{варфарин}} = 0,13$ ,  $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} = 0,051$ ,  $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{Дабигатран-150}} = 0,66$ ). Следует отметить, что при отдель-

ном анализе смертности от сердечно-сосудистых причин в группе Дабигатран-150 она оказалась достоверно ниже, чем у больных, получавших варфарин, и составила в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин соответственно: 2,43/2,28/2,69% в год ( $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{варфарин}} = 0,21$ ,  $p_{\text{Дабигатран-150} - \text{варфарин}} = 0,04$ ,  $p_{\text{Дабигатран-110} - \text{Дабигатран-150}} = 0,44$ ).

В течение 2 лет наблюдения дабигатран прекратили принимать 21%, а варфарин 16,6% больных, включенных в исследование. Среди побочных явлений в группах дабигатрана чаще встречалась диспепсия, которая в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин отмечалась, соответственно, у 707 (11,8%), 688 (11,3%) и 348 (5,8%) больных (значение  $p$  в сравнении с группой варфарина для обеих групп дабигатрана  $< 0,001$ ). Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, – показатель, отражающий адекватность антикоагулянтной терапии в группе варфарина, составил 64%.

В группах больных, принимавших дабигатран, по сравнению с группой варфарина было выявлено большее число инфарктов миокарда. Количество инфарктов миокарда, развившихся в процессе лечения, было небольшим и в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, составило 86/89/63. В группе Дабигатран-110 имела лишь тенденция к их увеличению ( $p = 0,07$ ), а в группе Дабигатран-150 их оказалось достоверно больше ( $p = 0,048$ ), чем в группе варфарина. Следует отметить, что при последующем дополнительном анализе материала исследования были выявлены ранее не учтенные (установленные по динамике ЭКГ) инфаркты миокарда, вследствие чего отмеченная в первоначальном анализе разница исчезла (2,3). Тем не менее мнение большинства экспертов таково, что данный факт нуждается в дополнительной проверке в продолжающихся исследованиях и регистрах с применением дабигатрана, и его следует учитывать при необходимости назначения антикоагулянтов



пациентам с ФП, недавно перенесшим острый инфаркт миокарда. Беспокойство по поводу небольшого увеличения числа инфарктов миокарда (ИМ) на фоне назначения дабигатрана стало поводом для проведения подробного анализа, который не выявил дополнительных случаев новых госпитализаций по поводу стенокардии или реваскуляризации у пациентов, получавших дабигатран. При этом показатели сосудистой смертности и совокупное клиническое преимущество свидетельствовали в пользу дабигатрана (12).

Специально организованные субанализы пациентов, вошедших в исследование RELY в зависимости от опыта приема варфарина до включения в исследование (4), а также от уровня антикоагуляции в группе варфарина, определяемой по проценту измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон (5), не обнаружили каких-либо существенных отличий от основных результатов.

За период проведения исследования RELY у 1 270 пациентов с ФП было выполнено 1 983 кардиоверсии, в группах Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, по 647/672/664 процедур. Длительность приема антикоагулянта не менее 3 недель в сравниваемых группах была, соответственно, у 76,4/79,2/85,5% больных. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование непосредственно перед кардиоверсией было выполнено, соответственно, у 25,5/24,1/13,3% больных, при этом тромбоз левого предсердия или его ушка был найден, соответственно, в 1,8/1,2/1,1% случаев, а частота инсульта и тромбоэмболий в течение 30 дней после кардиоверсии составила, соответственно, 0,8/0,3/0,6%. Отсутствие различий в частоте обнаружения тромбоза левого предсердия до кардиоверсии и отсутствие различий по частоте тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней позволяют рассматривать дабигатран в качестве альтернативы варфарину для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии (6). Среди пациентов, вошедших в исследование

RELY, 3 623 человека имели в анамнезе ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Отдельный анализ этих пациентов (7) показал близкие к основному исследованию результаты по основным конечным точкам эффективности и безопасности. Частота инсульта или СЭ у пациентов с ИИ/ТИА в анамнезе в группах, получавших Дабигатран-110/Дабигатран-150/варфарин, соответственно, составила 2,32/2,07/2,78% в год.

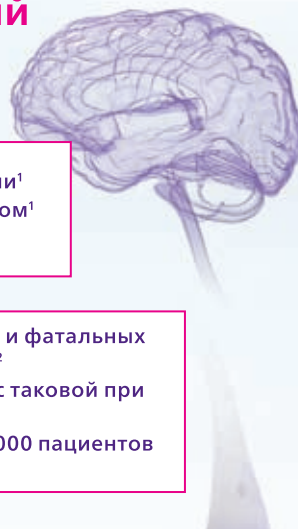
В 2012 г., основываясь на исследовании фармакокинетики и фармакодинамики дабигатрана у пациентов и добровольцев, группа европейских экспертов опубликовала рекомендации (8), касающиеся ряда практических вопросов использования дабигатрана: переход с дабигатрана на другой антикоагулянт и обратно, сроки отмены препарата перед хирургическими вмешательствами, использование дабигатрана у больных с почечной недостаточностью и т.п. Краткое содержание этих рекомендаций представлено в *таблицах 1–4*.

**Ривароксабан** – в отношении профилактики инсульта и ТЭ у больных с ФП был изучен в исследовании ROCKET-AF, в котором сравнивался с варфарином. Критериями включения в исследование было наличие в анамнезе инсульта или ТИА или присутствие, по меньшей мере, двух из ниже перечисленных факторов риска инсульта/ТЭ: сердечной недостаточности или фракции выброса  $\leq 35\%$ , артериальной гипертонии, возраста старше 75 лет, сахарного диабета. По условиям протокола доля больных, не имевших инсульта или ТИА в анамнезе и имевших не больше двух из вышеперечисленных факторов риска, была ограничена до 10%. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, в первые 2 недели после ишемического инсульта, а также больных, перенесших инсульт, приведший к инвалидизации. В исследование не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и заболеваниями печени. Исследование было двойным слепым, рандомизация проводилась в группу варфарина с целевым

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 эмболии<sup>1</sup>
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском<sup>1</sup>
- Защита с первого дня лечения

### БЕЗОПАСНОСТЬ

- Значительно ниже частота внутримозговых и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином<sup>2</sup>
- Общая частота кровотечений сопоставима с таковой при приеме варфарина<sup>1</sup>
- Изучен у разных групп пациентов, более 75 000 пациентов в программах клинических исследований

### ПРОСТАТА 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](http://www.xarelto.com) и [www.thrombosisadviser.com](http://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. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке. Клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое 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 скрытого или явного 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, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагии), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые 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](http://www.bayerhealthcare.ru)



Bayer HealthCare

диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день и 15 мг 1 раз в день для больных с величиной клиренса от 30 до 49 мл/мин.

Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и ТЭ, а первичной конечной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений.

В исследование было включено 14 264 пациента с ФП, медиана длительности исследования составила 590 дней, а медиана периода наблюдения 707 дней, 32 больных были потеряны для наблюдения. Средний возраст больных, вошедших в исследование, составил 73 года, средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> – 3,5, опыт приема АВК до включения в исследование имели 62,4% больных, а инсульт/ТИА или ТЭ до включения в исследование перенесли 55% пациентов. Примерно 35% больных одновременно с антикоагулянтom принимали Аспирин, а в группе варфарина доля измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, составила 55%.

Анализ первичной конечной точки эффективности был выполнен для так называемой *per protocol population* (PPP), состоявшей из всех рандомизированных больных, получивших хотя бы одну дозу препарата и не имевших грубых отклонений от протокола. В данном анализе были учтены все события, случившиеся в период от момента рандомизации до истечения первых 2 дней после отмены исследуемых препаратов. Частота инсультов и ТЭ в группах ривароксабана и варфарина, соответственно, составила 1,7 и 2,2 на 100 пациенто/лет, ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,96. Значение «р» для условия «не хуже» составило менее 0,001. Таким образом, при анализе эффективности на основании подхода ИТТ ривароксабан оказался сопоставим с варфарином.

При анализе т.н. *safety population on-treatment period* (пациенты, получившие хотя бы одну дозу ривароксабана вне зависимости

от строгой приверженности протоколу и наблюдавшиеся весь период приема препарата и 2 дня после его отмены) частота первичной конечной точки составила 1,7% в год в группе ривароксабана и 2,2% в год в группе варфарина, значение р для условия «лучше» составило 0,01.

Анализ вторичных конечных точек эффективности обнаружил тенденцию к снижению смертности от всех причин в группе ривароксабана – 2,95% против 3,53% в группе варфарина,  $p = 0,073$ .

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила, соответственно, 14,9 и 14,5% в год, ОР = 1,03, 95% ДИ 0,96–1,11,  $p = 0,44$ . Частота больших кровотечений также оказалась одинаковой – 3,6 и 3,4% в год,  $p = 0,58$ . Тем не менее частота внутримозговых кровотечений оказалась ниже в группе ривароксабана – 0,5 и 0,7% в год, ОР 0,67, 95% ДИ 0,47–0,93,  $p = 0,02$ , но крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группе ривароксабана – 3,2 и 2,2% в год,  $p < 0,001$ . Анализ подгрупп, сформированных по возрасту, полу, величине клиренса креатинина, количеству факторов риска, географической локализации центров, имевшегося опыта приема АВК, перенесенного инфаркта миокарда, не выявил существенных отличий от основных результатов исследования.

Результаты исследования ROCKET-AF указывают, что эффективность ривароксабана, принимаемого 1 раз в день в фиксированной дозе 20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин, не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и ТЭ при сопоставимой частоте кровотечений. Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана в отношении внутримозговых и фатальных кровотечений. Тем не менее в группе ривароксабана отмечалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

### Некоторые рекомендации производителя по практическому использованию ривароксабана

Производитель ривароксабана рекомендует адаптировать дозу ривароксабана к функции почек. Так, у пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин рекомендуемая доза ривароксабана составляет 15 мг однократно. С особой осторожностью рекомендуют использовать ривароксабан при одновременном приеме препаратов, повышающих его

концентрацию в крови. 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.

**При необходимости перехода с варфарина на ривароксабан**, первый следует отменить и продолжать измерять МНО, как только его величина будет менее 3,0, производитель ривароксабана считает возможным

Таблица 5.  
Возможные лекарственные взаимодействия ривароксабана

Лекарственные взаимодействия ривароксабана	Рекомендации
Антибиотики-макролиды Кларитромицин Эритромицин	Не замечено взаимодействия
Нестероидные противовоспалительные, ацетилсалициловая кислота, антитромбоцитарные и другие антитромботические препараты: Напроксен > 500 мг/сут Аспирин > 100 мг/сут Клопидогрел > 75 мг/сут Эноксапарин Варфарин Аценокумарол и т.п.	Применять с осторожностью в связи с повышенным риском кровотечения
Другие часто назначаемые: Мидазолам (субстрат CYP3A4) Дигоксин (субстрат P-гликопротеина) Аторвастатин (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина).	При совместном назначении не обнаружено существенных изменений в фармакокинетике и фармакодинамике ривароксабана
Сильные индукторы CYP3A4 Рифампицин Фенитоин Карбамазепин Фенobarбитал Зверобой	Совместное назначение должно быть с осторожностью
Сильные ингибиторы CYP3A4 P-гликопротеина: Регулярное использование азолсодержащих противогрибковых препаратов Кетоконазол Итраконазол Вориконазол Позаконазол Некоторые противовирусные препараты Ритонавир	Не рекомендуется назначать одновременно с ривароксабаном из-за повышения риска кровотечений. Флуконазол в наименьшей степени влияет на экспозицию ривароксабана и может быть с осторожностью назначен совместно с ривароксабаном
Дронедарон	Избегать одновременного назначения с ривароксабаном, т.к. клинические данные ограничены

назначить ривароксабан в соответствующей дозе. По мнению производителя ривароксабана, **при переходе с ривароксабана на варфарин** последний следует назначить одновременно с ривароксабаном и отменить ривароксабан, как только МНО превысит значение 2,0. При этом измерять МНО следует не ранее чем через 24 часа после приема очередной дозы ривароксабана и до приема очередной дозы.

**При переходе с внутривенной инфузии нефракционированного гепарина на ривароксабан** первую дозу следует принять одновременно с прекращением инфузии. При переходе с фиксированных доз низкомолекулярных гепаринов на ривароксабан первую дозу ривароксабана следует принять во время очередной инъекции НМГ или за 2 часа до нее. При переходе с ривароксабана на парентеральные антикоагулянты, их следует начать во время приема очередной дозы ривароксабана.

Производитель ривароксабана указывает, что протромбиновое время (реактив – Неопластин) и исследование анти-Ха фактор активности с помощью хромогенных субстратов заявлены как потенциальные методы для определения концентрации ривароксабана в плазме крови, однако их необходимо стандартизировать с помощью калибраторов ривароксабана и специальных контрольных реактивов, кроме того, при интерпретации результатов этих тестов необходимо принимать во внимание особенности фармакокинетического профиля ривароксабана. Для определения концентрации ривароксабана в плазме крови могут использоваться многие хромогенные субстраты, предназначенные для определения анти-Ха активности. Более подробную информацию на эту тему можно найти в инструкции к препарату и на сайтах производителей калибраторов и контрольных реактивов ([www.technoclone.com](http://www.technoclone.com) и [www.hyphen-biomed.com](http://www.hyphen-biomed.com)). Производитель ривароксабана сообщает, что при назначении пре-

парата удлиняется протромбиновое время, причем степень увеличения показателя зависит от величины принимаемой дозы, времени, прошедшего с момента последнего приема препарата, и функции почек.

Возможные лекарственные взаимодействия ривароксабана представлены ниже в *таблице 5*.

Данные о возможности одновременно использования ривароксабана в дозе 20 мг и антитромбоцитарных препаратов ограничены. Следует иметь в виду, что в исследование ROCKET-AF пациенты, принимающие двойную антитромбоцитарную терапию, не включались. Если двойная антитромбоцитарная терапия прекращена и больной продолжает принимать один антиагрегант, то производитель ривароксабана считает возможным назначить больным с ФП с целью профилактики инсульта ривароксабан в дозе 20 мг/день (15 мг для больных с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью). У ривароксабана нет специфического антидота, в случае передозировки производитель рекомендует использование активированного угля per os в первые 2–4 часа после приема. Ривароксабан связывается с белками плазмы, поэтому нет оснований полагать, что его можно эффективно удалить из кровотока с помощью гемодиализа. В случае возникновения кровотечения на ривароксабанае производитель препарата рекомендует пропустить очередной прием и ликвидировать кровотечение обычными способами (механическая компрессия сосуда, хирургическое вмешательство, переливание жидкости и при необходимости крови). В случае возникновения жизнеугрожающих кровотечений рекомендуется использование специфических прокоагулянтов (концентрат протромбинового комплекса и др.).

**Апиксабан\*** был изучен в рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE (11), в котором сравнивался с вар-

\* препарат по показанию профилактика инсульта у больных с ФП не зарегистрирован на территории РФ

фаринном в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭ) у больных с ФП. В исследование был включен 18 201 пациент с ФП, имевший по меньшей мере один из нижеперечисленных ФР: возраст не менее 75 лет, инсульт/ТИА или ТЭ в анамнезе, клинику недостаточности кровообращения в предшествующие включению 3 месяца или величину фракции выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ , сахарный диабет или артериальную гипертензию, требующих медикаментозной коррекции. В исследование не включали пациентов с митральным стенозом, искусственными клапанами сердца, в первую неделю после ИИ, а также принимавших Аспирин в дозе, превышающей 165 мг/день, или комбинацию Аспирина с Клопидогрелом. В исследование не включали также пациентов с клиренсом креатинина менее 25 мл/мин. Апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза в день. Однако пациентам, у которых имелись два из нижеперечисленных признаков (возраст 80 лет и старше, масса тела не более 60 кг, креатинин сыворотки 133 ммоль/л и выше), доза апиксабана уменьшалась до 2,5 мг дважды в день. Целевое значение МНО в группе варфарина было в диапазоне от 2-х до 3-х.

Первичной конечной точкой эффективности считали суммарную частоту любого инсульта и тромбоэмболических осложнений. Вторичной конечной точкой безопасности была смерть от всех причин. Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения по классификации ISTH, определяемые как кровотечения, повлекшие за собой снижение гемоглобина не менее чем на 2 г/дл, потребовавшие переливания не менее двух доз эритроцитарной массы, повредившие орган или вызвавшие смерть пациента.

Медиана длительности наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование ARISTOTLE, составила 1,8 лет, а средний возраст пациентов – 70 лет. Средняя сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> была равна 2,1, около

57% больных имели в прошлом опыт приема АВК, а 19% больных перенесли в прошлом инсульт/ТИА или ТЭ, около 31% больных при включении принимали Аспирин. В группе варфарина средний процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, составил 64%.

Частота первичной конечной точки эффективности за период наблюдения в группе апиксабана оказалась достоверно (на 21%) ниже, чем у больных, принимавших варфарин, соответственно 1,27% в год против 1,6% в год, ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,95,  $p = 0,01$ . Кроме того, частота геморрагического инсульта также оказалась ниже (на 49%) в группе апиксабана – 0,24 против 0,47% в год. ОР 0,51, 95% ДИ 0,35–0,75,  $p < 0,001$ . Разницы в частоте инфарктов миокарда в группах апиксабана и варфарина не было, соответственно 0,53 и 0,61% в год, ОР 0,88, 95% ДИ 0,66–1,17,  $p = 0,37$ . Частота важнейшей вторичной конечной точки эффективности – смертности от всех причин оказалась достоверно ниже (на 11%) в группе апиксабана – 3,52 против 3,94% в год,  $p = 0,047$ . Тем не менее по частоте ИИ и инсультов неуточненной этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было, соответственно 0,97 и 1,05% в год, ОР 0,92, 95% ДИ 0,74–1,13,  $p = 0,42$ .

Апиксабан обнаружил преимущества перед варфаринном и в отношении частоты геморрагических осложнений. Частота первичной конечной точки безопасности в группах апиксабана и варфарина составила, соответственно, 2,13 и 3,09% в год, ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80,  $p < 0,001$ . Анализ структуры кровотечений показал снижение ОР внутричерепных кровотечений на 58%,  $p < 0,001$ . Анализ частоты кровотечений с использованием классификаций GUSTO, TIMI также обнаружил статистически достоверное снижение частоты кровотечений в группе апиксабана. Частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта оказалась

одинаковой в группах апиксабана и варфарина, соответственно 0,76 и 0,86% в год, ОР 0,89, 95% ДИ 0,70–1,15,  $p = 0,37$ .

Преимущества апиксабана перед варфарином в отношении первичной конечной точки эффективности сохранялись и при анализе подгрупп, сформированных по основным клиническим характеристикам. При анализе первичной конечной точки безопасности в большинстве подгрупп были получены результаты, близкие к основным. Исключением оказались пациенты с сахарным диабетом, у которых стирались преимущества апиксабана в сравнении с варфарином, а также пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, у которых в наибольшей степени были выражены преимущества апиксабана в отношении снижения риска крупных кровотечений.

Таким образом, дабигатран, ривароксабан и апиксабан наряду с варфарином следует использовать для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с ФП и дополнительными ФР этих осложнений при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или искусственных клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (КлКр менее 30 мл/мин), заболеваний печени, сопровождающихся снижением образования факторов свертывания крови, а также инсульта в предшествующие 14 дней или с большим очагом поражения в предшествующие 6 месяцев. При выборе нового антикоагулянта следует учитывать следующие факты.

1. Пациенты с ФП, вошедшие в исследования с новыми антикоагулянтами, различались по риску инсульта и тромбоэмболий, определяемого по шкале CHADS<sub>2</sub>. В исследовании с ривароксабаном риск инсульта и ТЭ оказался выше (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 3,5), чем в исследованиях с дабигатраном и апиксабаном (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> в обоих исследованиях составил 2,1).

\* препарат по показанию профилактика инсульта у больных с ФП не зарегистрирован на территории РФ

2. Эффективность дабигатрана-150 и апиксабана в отношении снижения риска инсульта и артериальных тромбоэмболий имеет преимущества перед варфарином, а эффективность дабигатрана-110 и ривароксабана сравнима с варфарином.

3. Преимущества перед варфарином в отношении снижения риска ишемического/неуточненной этиологии инсультов отмечены только у дабигатрана в дозе 150 мг.

4. Безопасность дабигатрана 150 мг и ривароксабана в отношении риска всех крупных кровотечений сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана 110 мг имеет преимущества перед варфарином.

5. Обе дозы дабигатрана, ривароксабан и апиксабан имеют преимущества перед варфарином в отношении снижения частоты развития внутримозговых кровотечений, но одновременно дабигатран в дозе 150 мг x 2 р. и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

## Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
2. Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. New Identified Events in the RE-LY Trial. *NEJM* 363; 19, pp. 1875–1876.
3. Supplement to: Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. New Identified Events in the RE-LY Trial. *NEJM* 363; 19, pp. 1875–1876.
4. Ezekowitz M.D., Valentine L., Connolly S., et al. Dabigatran and Warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation*, 2010, 122 (22), pp. 2246–53.
5. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D., et al. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RELY trial. *Lancet*, 2010. 376 (9745), pp. 975–83.

6. *Nagaracanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al.* Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011, 18; 123 (2), pp.131–6. Epub 2011 Jan 3.
7. *Diener H.C., Connolly S, Ezekowitz MD, et al.* Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin Dabigatran in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RELY trial. *Lancet Neurol*, 2010. 9 (12), pp. 1157–63. Epub 2010 Nov 6.
8. *Huisman M.V., Lip G., Diener H.-C., et al.* Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. Doi:10.1160/TH11–10–0718. *Thromb Haemost* 2012;107:
9. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–891.
10. Supplementary Appendix to M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; DOI:10.10566/NEJ Moa 1009638.
11. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.
12. *Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly S.J.* Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669–676.



## ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.А. Парфенов, д.м.н., проф., С.В. Вербицкая  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Ишемический инсульт (ИИ) представляет вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности среди людей пожилого возраста. В России ежегодно регистрируется более 400 000 инсультов, среди которых основную часть (70–85%) составляют ИИ [1–3]. Совершенствование лечения и профилактика ИИ во многом связаны с выяснением факторов риска и патогенетических механизмов его развития.

### Факторы риска

**Увеличение возраста** – один из главных неизменяемых факторов риска развития инсульта, что связано с прогрессирующими изменениями в сердечно-сосудистой системе по мере старения. Риск развития инсульта повышается экспоненциально с увеличением возраста, начиная с 55 лет, через каждое десятилетие риск инсульта примерно удваивается [4].

**Мужской пол** представляет фактор риска развития инсульта; в среднем частота развития инсульта у мужчин на 33% выше, чем у женщин [5]. Более высокая частота развития инсульта у мужчин может быть вызвана более высокой частотой курения, ишемической болезни сердца и атеросклероза сосудов нижних конечностей, которые представляют факторы риска развития ИИ.

**Наследственная предрасположенность к инульту** может быть вызвана: 1) наследованием факторов риска инсульта; 2)

наследованием реализации этих факторов в развитие инсульта; 3) семейными обычаями образа жизни, предрасполагающими к инульту; 4) взаимодействием между факторами окружающей среды и наследственными факторами [6]. Роль наследственности установлена для таких факторов риска инсульта, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия. Некоторые редкие наследственные заболевания часто осложняются инультом. Среди них церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – CADASIL), которая характеризуется субкортикальными инфарктами, деменцией, мигренью и вызвана мутациями в гене Notch3 [7]. При синдроме Марфана, нейрофиброматозе I и II типа, болезни Фабри также повышен риск развития инсульта.

**Курение табака** увеличивает риск развития ИИ примерно в 2 раза (на 40% у мужчин и на 60% у женщин) [8]. Риск инсульта увеличивался в зависимости от количества выкуриваемых сигарет [9]. Относительный риск инсульта у злостных курильщиков (более 40 сигарет в день) в 2 раза больше, чем у умеренно курящих (менее 10 сигарет в день). Пассивное курение также увеличивает риск развития инсульта. У людей, постоянно подвергающихся воздействию табачного дыма в домашних условиях, риск развития инсульта выше, чем у некурящих людей.

В качестве механизмов, которые приводят к повышению риска ИИ при курении, обсуждаются вазомоторная дисфункция, ухудшение липидного профиля, повышение агрегации тромбоцитов, нарушение антитромботических и фибринолитических механизмов [10]. В целом курение повышает риск развития инсульта вследствие усиления развития и прогрессирования атеросклероза, а также стимуляции образования тромба в суженных артериях.

**Злоупотребление алкоголем** (регулярное употребление более 70 г чистого этанола в день, алкогольные запои) повышает риск развития инсульта.

В мета-анализе исследований, изучавших влияние алкоголя на развитие инсульта, показано, что в сравнении с людьми, которые не употребляют алкоголь, риск инсульта несколько меньше у тех, кто употребляет небольшие дозы алкоголя (употребление не более 1 или 1–2 стандартных доз алкоголя, при этом одна доза – 45 мл крепкого алкогольного напитка) и значительно выше (на 69%) у тех, кто употребляет более 5 стандартных доз [11].

Значительное употребление алкоголя может повысить риск развития инсульта вследствие развития и прогрессирования артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, повышения свертываемости крови и снижения мозгового кровотока [11].

**Избыточный вес** (индекс массы тела 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (индекс массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более) представляют независимый фактор риска развития артериальной гипертензии, сахарного диабета и ишемической болезни сердца, которые увеличивают риск развития ИИ. Абдоминальное ожирение (у мужчин при размере окружности живота более 102 см и у женщин – более 89 см) в большей степени определяет риск развития инсульта, чем общее ожирение, оцениваемое через индекс массы тела [12].

**Низкая физическая активность** представляет фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт. Чем

меньше физическая активность, тем выше риск развития инсульта [13]. Низкая физическая активность остается фактором риска инсульта и у людей старческого возраста, при этом увеличение физической нагрузки в большей степени снижает риск развития инсульта у мужчин, чем у женщин.

**Артериальная гипертензия** является независимым и важнейшим корригируемым фактором риска развития инсульта, а также смертности от него. Мета-анализ 45 исследований, включивший около 45 000 больных артериальной гипертензией, показал, что повышение диастолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст., начиная с уровня 70–75 мм рт. ст., ассоциируется с увеличением риска развития инсульта почти в 2 раза [14].

Артериальная гипертензия приводит к развитию ИИ, напрямую вызывая в перфорирующих артериях мозга липогиалиноз и фибриноидный некроз, а также опосредованно через стимулирование атеросклероза церебральных артерий и развитие сердечных заболеваний, например инфаркта миокарда и мерцательной аритмии, осложняющихся кардиогенной эмболией церебральных артерий.

### Заболевания сердца

К доказанным кардиогенным факторам риска эмболии мозга относят пароксизмальную или постоянную форму фибрилляции предсердий (мерцательную аритмию), искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, недавний (до 1 месяца) инфаркт миокарда, внутрисердечный тромб, внутрисердечное объемное образование (миксома) [15]. Возможными кардиогенными факторами риска эмболии мозга считают синдром слабости синусового узла, открытое овальное отверстие, атеросклеротическое поражение грудной аорты, инфаркт миокарда давностью 2–6 месяцев, гипо- или акинетический сегмент левого желудочка, кальцификацию митрального или аортального клапанов. Причиной кардиаль-

ной эмболии могут быть и другие заболевания сердца: инфекционный эндокардит, дилатационная кардиомиопатия, пролапс митрального клапана, различные (помимо открытого овального отверстия) врожденные внутрисердечные дефекты.

Фибрилляция предсердий составляет около половины всех случаев кардиальной эмболии. Неклапанная форма фибрилляции предсердий повышает риск развития инсульта в 3–4 раза. У больных с фибрилляцией предсердий риск инсульта возрастает с увеличением возраста, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, сахарного диабета, ранее возникших эпизодов тромбоемболии, кальцификации митрального клапана, образования тромба в левом предсердии (по данным ЭхоКГ). В среднем риск развития инсульта при фибрилляции предсердий достигает 4,5% в год, если больной не принимает антикоагулянты и (или) антитромбоцитарные средства [15]. При фибрилляции предсердий возникает замедление тока крови, приводящее к образованию тромбов преимущественно в ушке левого предсердия, что может вызвать эмболию сосудов головного мозга и других органов.

Ревматическое поражение сердца может привести к эмболии мозга уже в острой стадии заболевания (вследствие отрыва вегетирующих образований на клапанах сердца), но чаще вызывает кардиоэмболический инсульт в хронической стадии после появления мерцания предсердий.

Острый коронарный синдром в среднем в 0,8% случаев осложняется ИИ [15]. Чаще это происходит в течение 2 недель после развития сердечного заболевания, особенно в первые 4 дня. В случае образования тромба в левом желудочке частота ИИ достигает 12% случаев [15]). Частота эмболии остается высокой в течение 1–3 месяцев с момента развития инфаркта миокарда. Она выше при передней локализации инфаркта и может достигать 20% при локализации в передневерхушечной области.

Врожденные пороки сердца могут осложняться эмболией мозговых артерий с развитием инсульта. Протезирование клапанов сердца не устраняет полностью риск инсульта – частота его развития составляет 2–4 случая в год на 100 больных с искусственными клапанами сердца [15].

При кардиомиопатии риск развития инсульта находится в обратной зависимости от фракции выброса левого желудочка сердца: риск развития инсульта увеличивается на 18% при снижении фракции выброса на 5% и составляет 0,8% в год при фракции выброса от 29 до 35% и 1,7% в год при фракции выброса 28% и менее [16].

При инфекционном эндокардите примерно у 20% больных возникает эмболия сосудов мозга [15]. Инсульт чаще возникает при поражении митрального клапана, чем при других локализациях поражения, а также когда возбудитель болезни – стафилококк.

Пролапс митрального клапана расценивается как фактор риска церебральной эмболии преимущественно в тех случаях, когда он осложняется грубой митральной регургитацией, тромбом левого предсердия, инфекционным эндокардитом или мерцательной аритмией.

Открытое овальное окно (отверстие) расценивается как фактор риска ИИ, когда сочетается с выраженным током крови между левым и правым предсердиями (большой шунт) или со значительным (более чем на 10 мм) отклонением межпредсердной перегородки (предсердная перегородочная аневризма), что встречается всего у 2% населения [17]. Наличие открытого овального окна может привести к развитию ИИ вследствие парадоксальной эмболии, которая часто вызвана тромбозом глубоких вен голени.

**Атеросклеротическое поражение восходящей аорты и ее дуги** представляет фактор риска развития эмболии церебральной артерии. Однако во многих случаях, когда у больного ИИ обнаруживается атеросклероти-

ческое поражение аорты, имеются и другие возможные причины развития инсульта, например атеросклероз сонных артерий, поэтому роль атеросклеротического поражения аорты в генезе ИИ остается сомнительной.

**Сахарный диабет** повышает риск развития инсульта в 2–6 раз [15]. Сахарный диабет представляет один из ведущих факторов развития множественных лакунарных инфарктов.

В качестве причины увеличения частоты инсульта у больных сахарным диабетом обсуждаются стимуляция атеросклероза мозговых артерий, а также артериальной гипертонии, развитие метаболических и гематологических расстройств.

**Повышение уровня холестерина в сыворотке крови** (гиперхолестеринемия) представляет один из главных факторов риска развития ишемической болезни сердца, но в меньшей степени повышает риск развития ИИ, особенно у женщин [15].

Сравнительно меньше изучено влияние холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на риск развития инсульта. В целом отмечается увеличение риска развития ИИ при снижении холестерина ЛПВП у мужчин, роль низкого содержания холестерина ЛПВП у женщин требует дальнейших исследований [15].

**Гипергомоцистеинемия** расценивается как независимый фактор риска развития ИИ, при этом риск развития инсульта ассоциируется со степенью повышения гомотеина [18]. Генетические факторы (недостаточность ферментов, регулирующих обмен гомотеина) и низкое употребление витаминов группы В рассматриваются как факторы риска развития гипергомоцистеинемии.

**Бессимптомный стеноз сонных артерий** (сужение просвета более половины диаметра) – один из важных корригируемых факторов риска ИИ. Частота инсульта у людей с бессимптомным стенозом сонной артерии составляет от 1 до 2% в год, длитель-

ное наблюдение (10–15 лет) показывает, что на стороне стеноза ИИ развивается в среднем с частотой 1% в год [19]. Чем значительнее степень стеноза сонной артерии, тем выше риск развития ИИ.

**Наследственные тромбофилии** (протеин С, протеин S, дефицит антитромбина III, мутация V фактора (фактора Лейдена) или протромбина (G20210A)) встречаются как причина ИИ преимущественно в педиатрической практике. Мета-анализ исследований, посвященных выяснению генетических нарушений в развитии инсульта, выявил ассоциацию инсульта со следующими аномалиями, приводящими к тромбофилии: фактор Лейдена, мутация метилентетрагидрофолат-редуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase), мутация C677T PT G20210A [20]. В клинической практике наиболее часто встречается тромбофилия, вызванная протеином С, вследствие дефекта V фактора.

**Антифосфолипидный синдром** характеризуется наличием в крови антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых антител, анти-β2-гликопротеин-1 антител) у больных, перенесших повторные артериальные или венозные тромбозы и тромбоэмболии, или у женщин со спонтанными абортами. У многих пациентов с антифосфолипидным синдромом имеются тромбоцитопения, ливедо, поражения клапанов сердца и нефропатия. Предполагаются несколько возможных механизмов повышенного образования тромбов при антифосфолипидном синдроме: воздействие на эндогенные антикоагулянтные механизмы, активация тромбоцитов, взаимодействие с эндотелиальными клетками и активация каскада комплемента.

Антифосфолипидный синдром представляет фактор риска развития ИИ, и как причина ИИ, он значительно чаще обнаруживается у пациентов молодого (до 50 лет) возраста. В исследовании APASS положительные антикардиолипиновые антитела были обнаружены

у 9,7% больных ИИ и достоверно реже у 4,3% группы сравнения [21]. Антифосфолипидные антитела обнаруживаются у 1–6,5% населения, значительно чаще у больных системной красной волчанкой и у пожилых людей.

У больных пожилого возраста, перенесших ИИ, наличие антифосфолипидных антител не повышает риск развития повторных ишемических событий [22]. Наиболее вероятно, что наличие антифосфолипидных антител повышает риск развития ИИ преимущественно в молодом возрасте.

**Серповидно-клеточная анемия** часто осложняется инсультом. Риск развития инсульта зависит от генотипа пациента, он наиболее высокий при гомозиготном гемоглобине SS, менее выражен при гемоглобине SC и практически отсутствует при гемоглобине AS [23]. В патогенезе ИИ предполагается поражение крупных церебральных артерий по типу фиброза вследствие эндотелиальной дисфункции.

**Мигрень с аурой** повышает риск развития ИИ почти в 2 раза [24]. Риск инсульта наиболее существенно повышается в возрасте до 45 лет, у женщин он выше, чем у мужчин; при этом если женщина с мигренью курит, то риск инсульта возрастает примерно в 9 раз, если употребляет оральные контрацептивы, то примерно в 7 раз. Повышение риска ИИ при мигрени может быть вызвано патологической сосудистой реактивностью, эндотелиальной дисфункцией и склонностью к гиперкоагуляции.

**Синдром обструктивных сонных апноэ** расценивается как независимый фактор риска развития ИИ [25]. Он встречается у 2–4% населения, значительно чаще в пожилом возрасте, его наличие ассоциируется с дополнительным повышением АД, развитием ишемической болезни сердца, аритмии сердца и легочной гипертензии, что также повышает риск развития ИИ.

## Патогенетические подтипы ИИ

### *Атеротромботический ИИ*

Атеротромботический ИИ (артериальный тромбоз и артерио-артериальная эмболия церебральной артерии) составляет 20–40% ИИ (1–3, 15).

Разрыв или изъязвление атеросклеротической бляшки вызывает образование тромба на ее поверхности, закупорку церебральной артерии и вследствие этого ишемию в бассейне артерии (артериальный тромбоз). Фрагменты тромба и атеросклеротической бляшки могут быть источником эмболии более дистального отдела артерии (артерио-артериальная эмболия). Исход окклюзии артерии вследствие тромбоза или артерио-артериальной эмболии определяется скоростью ее развития, локализацией окклюзией, состоянием коллатерального кровообращения и активностью фибринолитической системы крови. Закупорка одной или даже нескольких внечерепных артерий (например, внутренней сонной и позвоночной) может не привести к локальной ишемии мозга и протекать бессимптомно вследствие хорошо развитого коллатерального кровоснабжения головного мозга. В случаях быстрого развития тромботической окклюзии или эмболии внечерепной артерии либо закупорки внутричерепной церебральной артерии возможности коллатерального кровообращения ограничены, но возможен лизис тромба или эмбола вследствие повышения фибринолитической активности крови. В тех случаях, когда защитные механизмы не могут компенсировать закупорку артерии, развивается локальная ишемия мозга, которая может привести к инфаркту мозга.

### *Кардиоэмболический ИИ*

Кардиогенная эмболия является причиной около 20–35% ИИ (1–3, 15).

Кардиогенная эмболия обычно возникает вследствие формирования эмболических

фрагментов на клапанах сердца или образования внутрисердечного тромба в случае различных заболеваний сердца, которые отмечены в разделе факторы риска инсульта. Парадоксальная эмболия в мозг может возникнуть вследствие попадания эмболов из венозной системы или правого предсердия в случаях открытого овального окна, дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки.

Исход кардиогенной эмболии определяется рядом факторов: величиной эмбола и диаметром закупоренного сосуда, активностью фибринолитической системы крови и интенсивностью включения коллатерального кровообращения, тромбообразованием в области проксимального отдела пораженной артерии.

#### *Поражение мелких церебральных артерий с образованием лакунарного инфаркта*

Поражение мелких церебральных артерий с образованием лакунарного инфаркта лежит в основе 15–30% случаев ИИ (1–3,15). Сравнительно часто (в сравнении с другими патогенетическими случаями ИИ) лакунарный инфаркт протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при проведении рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга либо при аутопсии.

Поражение мелких церебральных артерий (100–400 мкм в диаметре) вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета и связанных с возрастом изменений может привести к образованию небольшого по величине (от 2 до 20 мм в диаметре) инфаркта в белом веществе полушарий головного мозга, в стволе мозга или мозжечке. В процессе организации инфаркта образуется маленькая полость – лакуна (от франц. *Lacunarie* – полость, лакуна), что и послужило названием лакунарный инсульт. Развитие лакунарного инсульта

обычно вызвано поражением мелких перфорирующих ветвей передней мозговой артерии, средней мозговой артерии, задней мозговой артерии и основной артерии. Коллатеральное кровообращение в бассейнах перфорирующих артерий слабо выражено, поэтому стеноз или закупорка этих артерий вследствие отложения фибрина (иногда с развитием фибриноидного некроза), липогиалиноза или микроатеромы (с развитием атеротромбоза) либо эмболии приводит к развитию локальной ишемии и небольшого инфаркта в бассейне пораженной артерии.

#### *Гемодинамический ИИ*

Гемодинамические нарушения (значительное снижение артериального давления (АД) вследствие передозировки гипотензивных препаратов, инфаркта миокарда, нарушение сердечного ритма, кровотечения или других причин), вызывая падение АД ниже нижней границы ауторегуляции мозгового кровообращения и гипоперфузию головного мозга, могут привести к локальной ишемии головного мозга при наличии закупорки или значительного стеноза внечерепной или внутричерепной артерии. Локальная ишемия может возникать в зонах смежного кровоснабжения передней, средней и задней мозговых артерий или в бассейне наиболее суженной внечерепной или внутричерепной артерии.

Однако в исследованиях последних лет показано, что снижение кровоснабжения головного мозга, вызванное заболеванием сердца, снижением АД или другими причинами, в большинстве случаев протекает бессимптомно или в виде транзиторной ишемической атаки [26]. Гемодинамический ИИ встречается редко, и даже в тех случаях, когда он предполагается, сложно исключить роль других возможных причин локальной ишемии головного мозга [26].

## Редкие причины ИИ

В 5–10% случаев ИИ вызван относительно редкими причинами, которые встречаются значительно чаще у больных инсультом молодого и среднего возраста, чем у больных пожилого и старческого возраста (1–3,15). Среди них следует отметить расслоение внечерепных (сонных и позвоночных) и внутричерепных церебральных артерий, фиброзно-мышечную дисплазию, артериит (инфекционный или неинфекционный), болезнь Мойя–Мойя, заболевания крови (эритремия, тромбоцитемия, тромбоцитемическая пурпура, серповидно-клеточная анемия, лейкопения), диспротеинемии (макроглобулинемия, криоглобулинемия, множественная миелома), образование антифосфолипидных антител (включая волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела), мигрень, церебральный венозный тромбоз.

Среди редких причин сравнительно часто встречается расслоение сонных или позвоночных артерий, которое часто вызвано травмой шейного отдела позвоночника при дорожно-транспортном происшествии или осложнением мануальной терапии на шейном отделе позвоночника. К развитию расслоения predisposing дисплазия соединительной ткани и наследственные артериопатии.

Расслоение возникает вследствие повреждения внутренней оболочки артерии (интимы) с образованием гематомы внутри стенки артерии (интрамуральная гематома). Расслоение внутренней сонной артерии обычно происходит на 2 см и выше от бифуркации общей сонной артерии, расслоение позвоночной артерии – на уровне верхних шейных позвонков, где артерия выходит из канала поперечных отростков. Значительно реже встречается расслоение внутримозговых артерий.

Расслоение вызывает ИИ вследствие стеноза или закупорки просвета артерии либо по механизму артерио-артериальной эмболии. В редких случаях расслоение артерии может

привести к образованию аневризмы, которая может быть источником образования тромбов и церебральной эмболии.

## Классификация патогенетических подтипов ИИ

Выяснение патогенетического подтипа ИИ имеет практическое значение при лечении острого периода заболевания и выборе тактики, направленной на предотвращение повторного ИИ. Оно используется при проведении эпидемиологических, генетических и клинических исследований, включая оценку эффективности различных методов терапии.

Предложено несколько классификаций подтипов ИИ. Одна из первых классификаций разработана Национальным институтом неврологических заболеваний и инсульта США, в ней предложено выделять 4 варианта ИИ: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный и инсульт вследствие неясной причины или нескольких возможных причин [27]. Наиболее популярной до настоящего времени является следующая классификация подтипов ИИ, предложенная в 1993 г. [28] и представленная в *таблице 1*.

В этой классификации при атеросклеротическом поражении артерий не выделяется поражение внечерепных и внутричерепных артерий, к инсульту с неясной причиной относят случаи, когда имеется несколько возможных причин инсульта или не найдено ни одной причины. Недавно предложена новая классификация подтипов ИИ, которая несколько уточняет старую классификацию [29], она отражена в *таблице 2*.

Таким образом, в настоящее время установлены основные факторы риска и патогенетические механизмы развития ИИ. В каждом конкретном случае заболевания их выяснение имеет большое значение для оказания эффективной помощи больному в остром периоде заболевания и профилактики повторного ИИ.

Таблица 1.

Классификация подтипов ИИ согласно исследованию 10 172 случаев инсульта (по Adams H. P. и соавт., 1993 (28), с изменениями)

Подтип ишемического инсульта	Основные характеристики
Атеросклеротическое поражение крупных (внечерепных и внутричерепных) артерий (атеротромботический подтип)	Стеноз более половины диаметра или закупорка артерии, наличие инфаркта более 1,5 см в диаметре в коре или подкорковом веществе больших полушарий, мозжечке либо в стволе головного мозга, отсутствие источников кардиальной эмболии и изменений при обследованиях, указывающих на другую причину инсульта
Кардиальная эмболия (кардиоэмболический подтип)	Наличие источников высокого риска кардиальной эмболии: механический клапан сердца, митральный стеноз с мерцательной аритмией, мерцательная аритмия в сочетании с другими изменениями, тромб в ушке левого предсердия, синдром слабости синусового узла, недавний (менее 4 недель) инфаркт миокарда, тромб в левом желудочке, кардиомиопатия, участок акинезии левого желудочка, миксома сердца, инфекционный эндокардит; наличие источников среднего риска: пролапс митрального клапана, кальцификация кольца митрального клапана, митральный стеноз без мерцательной аритмии, изолированная мерцательная аритмия, турбулентный кровоток в левом предсердии, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно (отверстие), биологический протез митрального клапана, небактериальный тромботический эндокардит, сердечная недостаточность, участок гипокинезии левого желудочка, инфаркт миокарда в период от 4 недель до 6 месяцев
Закупорка мелких церебральных артерий (лакунарный инфаркт)	Один из синдромов лакунарного инсульта, отсутствие синдромов поражения коры полушарий головного мозга, наличие диабета или артериальной гипертонии, наличие небольшого до 1,5 см в диаметре очага поражения, расположенного субкортикально или в стволе головного мозга, или отсутствие изменений при КТ и МРТ головного мозга, отсутствие данных за существенное атеросклеротическое поражение крупных церебральных артерий и кардиальную эмболию
Другие уточненные причины ИИ	Расслоение артерии или другая васкулопатия, гиперкоагуляционное состояние, отсутствие данных за существенное атеросклеротическое поражение крупных церебральных артерий и кардиальную эмболию
Инсульт неясной причины	Наличие нескольких возможных причин или отсутствие причины инсульта при полном обследовании либо неполное обследование пациента

Таблица 2.

Новый вариант классификация подтипов ИИ (по Amarengo P. и соавт, 2009 (29), с изменениями)

1. Атеротромботический подтип
1.1 Поражение внечерепных артерий
1.2 Поражение внутричерепных артерий
2. Поражение мелких церебральных артерий
3. Кардиальная эмболия
4. Другие причины
4.1. Редкие или наследственные заболевания с поражением крупных или средних артерий (болезнь Мойя-Моя, фибромускулярная дисплазия и др.)
4.2. Редкие или наследственные заболевания с поражением мелких артерий
4.3. Коагулопатии
4.4. Метаболические расстройства с артериопатией
4.5. Васкулопатии
4.6. Другие редкие заболевания
5. Наличие нескольких возможных причин ИИ
6. Неясная причина инсульта
7. Неклассифицируемая причина инсульта



## Литература

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей»/Под ред. Н.Н. Яхно. – М. Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 231–302.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика./Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
3. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В книге «Неврология, национальное руководство»./Под редакцией Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: «ГЭОТАР- МЕДИА», 2009. – С. 592–615.
4. Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989.//Stroke. 1996; 27: 373–380.
5. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology//Stroke. 2009; 40:1082–1090.
6. Liao D., Myers R., Hunt S., et al. Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study.//Stroke. 1997; 28: 1908–1912.
7. Kalimo H., Viitanen M., Amberla K., et al. CADASIL: hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia.//Neuropathol Appl Neurobiol. 1999; 25: 257–265.
8. Shinton R., Beevers G.. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke.//BMJ. 1989; 298: 789–794.
9. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D., et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women//Stroke. 2008; 39: 2439–2443.
10. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update.//J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1731–1737.
11. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D., et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis.//JAMA. 2003; 289:579–588.
12. Suk S.H., Sacco R.L., Boden-Albala B., et al. For the Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study.//Stroke. 2003; 34: 1586–1592.
13. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., et al. American Heart Association: Heart disease and stroke. Statistics 2009. Update.//Circulation 2009; 119: e1–e161.
14. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts//Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 1647–1653.
15. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack.//Cerebrovasc Dis. – 2008; 25: 457–507.
16. Lob E., Sutton M.S., Wun C.C., et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction.//N Engl J Med. 1997; 336: 251–257.
17. De Castro S., Cartoni D., Fiorelli M., et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications.//Stroke. 2000; 31: 2407–2413.
18. Saposnik G., Ray J.G., Sheridan P., et al. Homocysteine- Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability//Stroke. 2009; 40: 1365–1372.
19. Nadareishvili Z.G., Rothwell P.M., Beletsky V., et al. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis.//Arch Neurol. 2002; 59: 1162–1166.
20. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls.//Arch Neurol. 2004; 61: 1652–1661.
21. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke: the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group.//Neurology. 1993; 43: 2069–2073.
22. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C., et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke//JAMA. 2004; 291:576–584.

23. *Obene-Frempong K, Weiner S.J., Sleeper L.A.*, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors.//*Blood*. 1998; 91: 288–294.
24. *Schürks M, Rist P.M., Bigal M.E.*, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta- analysis//*BMJ*. 2009; 339: b3914.
25. *Lavie P, Lavie L*. Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea//*Curr Pharm Des*. 2008; 14:3466–3473.
26. *Caplan L.R., Wong K.S., Gao S, Hennerici M.G.* Is Hypoperfusion an Important Cause of Strokes? If So, How?//*Cerebrovasc Dis* 2006;21:145–153.
27. *Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P.*, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank.//*Ann Neurol* 1989; 25: 382–390.
28. *Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J.* Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.//*Stroke*. 1993; 24: 35–41.
29. *Amarenco P, Bogousslavsky J., Caplan L.R.*, et al. Classification of Stroke Subtypes//*Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493–501.

## ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМИ НЕХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ПОЗИЦИИ 2012 г.

**И.С. Явелов**

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

Хотя возникновение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) – в стационаре часто связывают с проведением хирургических вмешательств и наличием травм, более половины клинически выраженных случаев ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА и до 80% смертей от ТЭЛА возникает у нехирургических больных [1–8]. Сам факт госпитализации с острым нехирургическим заболеванием сопряжен с 8-кратным увеличением риска ВТЭО и ответственен примерно за четверть ВТЭО в популяции [9–11]. ТЭЛА является ведущей причиной внезапной смерти нехирургических больных в стационаре, причем во многих случаях диагноз устанавливается только при аутопсии [1, 4, 9, 12]. Последствия ТГВ и ТЭЛА достаточно серьезны как для больного, так и системы здравоохранения. Помимо угрозы смерти они включают инвалидизирующие проявления хронической легочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и необходимость длительного применения лечебных доз антикоагулянтов, что не всегда возможно, не во всех случаях эффективно и сопряжено с опасностью геморрагических осложнений [13–17]. Вместе с тем при надлежащей организации работы большинство случаев ВТЭО можно предотвратить [11, 13, 14].

Наиболее востребованным практическим руководством при профилактике ВТЭО традиционно являются обновляемые раз в несколько

лет рекомендации Американской коллегии торакальных врачей [11, 13]. До недавнего времени это был документ, опубликованный в 2004 г. Именно он лежит в основе Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [18, 19]. В начале 2012 г. вышло очередное обновление рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей, которое в настоящее время является наиболее современным из документов подобного рода [11]. Другие международные рекомендации, подготовленные в Европе известными специалистами в данной области (Согласованная международная позиция по профилактике и лечению ВТЭО), не обновлялись с 2006 г., и перспектива возобновления работы над этим документом представляется сомнительной [14].

В данном сообщении будут рассмотрены изменения в подходах к профилактике ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, предлагаемые в версии рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. Внесенные изменения представляются достаточно существенными, и их принятие способно внести заметные коррективы в деятельность широкого круга практикующих врачей. При этом основанием для смены точки зрения обновленной группы экспертов по некоторым вопросам стало не столько накопление фактических данных, сколько новый взгляд

на оценку соотношения пользы и риска профилактики ВТЭО.

### **Подходы к оценке соотношения пользы и риска профилактики ВТЭО**

При формировании суждений о соотношении пользы и риска профилактики ВТЭО принципиальным подходом экспертов, подготовивших обновленную версию рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей, является учет в качестве желаемых и нежелательных последствий различных вмешательств только клинически выраженных ТГВ и/или ТЭЛА, с одной стороны, и важных для больного кровотечений – с другой. В основе такой позиции лежат сомнения в значимости бессимптомного ТГВ для дальнейшей судьбы конкретного больного [20]. Представляется, что наряду с явной привлекательностью (учет более «твердых», практически важных конечных точек) данный подход сопряжен со значительными трудностями. Так, в большинстве современных исследований по изучению эффективности и безопасности различных способов профилактики ВТЭО наряду с клинически выраженными событиями (ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами, смерть от ТЭЛА) учитывались бессимптомные ТГВ, выявленные объективными методами диагностики (венография или/и компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей), которые должны были использоваться через некоторое время после начала профилактики у всех включенных больных. При этом именно бессимптомные ВТЭО были наиболее частыми из неблагоприятных исходов. В целом клинически выраженные ВТЭО возникают относительно редко, и судить о влиянии на них различных профилактических вмешательств по результатам отдельных исследований в большинстве случаев не удается; для этого обычно требуется объединять результаты нескольких клинических испытаний. Поэтому, с одной стороны, отсутствие необходимого количества наблюдений в боль-

шинстве случаев не позволяет с уверенностью судить о влиянии профилактики на клинически выраженные ВТЭО, с другой – при таком подходе почти нет данных об относительной эффективности различных способов профилактики. Крупные кровотечения – также достаточно редкие события, и оценка их распространенности по результатам проведенных исследований тоже затруднительна. Кроме того, нет ясности, какие кровотечения стоит расценивать как имеющие значение для больного (в частности, указывают на отсутствие сведений о роли кровотечений из раны и кровоизлияний в сустав при крупных ортопедических вмешательствах).

В таких условиях констатацию соотношения пользы и риска различных способов профилактики ВТЭО нельзя избавить от значительной доли неопределенности, а интерпретацию накопленных данных – от субъективности. Так, для ориентировочного суждения о влиянии профилактики на клинически выраженные (наиболее значимые для больного) ВТЭО предлагают использовать 1 из 4-х подходов:

1) прямая оценка частоты ВТЭО с симптомами (смертельная и несмертельная ТЭЛА, ТГВ с симптомами) по результатам рандомизированных контролируемых исследований;

2) в качестве меры риска ВТЭО с симптомами без профилактики учет частоты этих событий в группах контроля в рандомизированных контролируемых исследованиях, а в качестве меры ожидаемого воздействия профилактики – данных о ее влиянии на бессимптомные ВТЭО или сумму бессимптомных и клинически выраженных ВТЭО (первичная конечная точка во многих контролируемых исследованиях);

3) подход, аналогичный предыдущему, но расчет ожидаемой частоты ВТЭО с симптомами без профилактики по результатам эпидемиологических наблюдений, в которых не использовалась венография или ультрасонография;

4) использование данных о частоте перехода бессимптомных ВТЭО в клинически выраженные.

Вместе с тем авторы подчеркивают, что каждый из представленных подходов имеет существенные ограничения и не может считаться достаточно надежным. При оценке соотношения пользы и риска различных режимов профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, эксперты, подготовившие рекомендации Американской коллегии торакальных врачей 2012 г, исходили из того, что ВТЭО с симптомами и крупные внемозговые кровотечения (среди которых наиболее часты желудочно-кишечные) имеют примерно одинаковое значение для больного, в то время как внутримозговые кровотечения примерно в 2,5 раз важнее ВТЭО с симптомами.

**Определение необходимости профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями**

Большинство больных, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием или обострением хронического нехирургического заболевания, имеют как минимум один из многочисленных признаков, наличие которых свидетельствует о повышенной вероятности ВТЭО (табл. 1) [13]. При этом, с одной стороны, значимость отдельных предрасполагающих факторов неодинакова, с другой – в каждом конкретном случае возможны их разнообразные сочетания. Соответственно, данный контингент больных очень разнороден и включает лиц с различным риском возникновения ВТЭО. Так, если при поголовном обследовании частота выявления ТГВ в нехирургическом стационаре составляет 10–26%, у отдельных категорий больных она намного выше и может достигать до 80% [21–24]. Поэтому первоначально необходимо определить, какова угроза возникновения ТГВ и ТЭЛА

у конкретного больного и, соответственно, насколько он нуждается в профилактике.

Таблица 1.  
**Основные факторы риска ТГВ и ТЭЛА у нехирургических больных [13]**

• Острое неврологическое заболевание с нарушенной подвижностью нижних конечностей
• Тяжелое заболевание легких (особенно с дыхательной недостаточностью, при необходимости искусственной вентиляции легких)
• Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)
• Сепсис
• Острая инфекция (пневмония и др.)
• Артрит суставов нижних конечностей
• Воспалительное заболевание толстого кишечника
• Постельный режим или выраженное ограничение подвижности длительностью как минимум 3-е суток, длительное положение сидя
• Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
• Неизлеченное злокачественное новообразование (мозга, аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек) и его лечение (гормональные препараты, химиотерапия, рентгенотерапия)
• ТГВ или ТЭЛА в анамнезе
• Ожирение
• Варикозное расширение вен нижних конечностей
• Врожденные тромбофилии
• Прием эстроген-содержащих оральных контрацептивов или гормональная заместительная терапия
• Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
• Нефротический синдром
• Миелопролиферативные заболевания (лейкоз, полицитемия, тромбоцитоз)
• Антифосфолипидный синдром
• Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
• Тяжелая гипергомоцистеинемия
• Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином
• Постоянный катетер в центральной вене
• Беременность и послеродовой период (до 6 недель)

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2004 г. профилактика ВТЭО была предписана больным, госпитализированным с выраженной хронической сердечной недостаточностью или заболеванием легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, а также больным, находящимся на постельном режиме и имеющим как минимум один дополнительный (достаточно серьезный) клинический фактор риска ВТЭО (неизлеченное злокачественное новообразование, сепсис, острое неврологическое заболевание или воспаление кишечника) [13]. При этом необходимость профилактики ВТЭО у данных категорий больных представлялась достаточно хорошо установленной, рекомендация осуществлять профилактику ВТЭО считалась оправданной для большинства подобных больных в большинстве обстоятельств, а вероятность того, что дальнейшие исследования изменят сформировавшуюся убежденность, расценивалась как очень низкая.

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. предпочтение отдано использованию моделей оценки риска (Risk Assessment Models – RAM), позволяющих выделить более широкий контингент больных, нуждающихся в профилактике ВТЭО [11]. При этом подчеркивается, что общим недостатком подобных моделей является отсутствие проспективной оценки «работоспособности» в клинических условиях, применимость только к категориям больных высокого риска, недостаточный срок наблюдения за больными, а также чрезмерная сложность, затрудняющая применение на практике.

В качестве предпочтительного подхода к отбору больных, нуждающихся в профилактике, предложено использовать индекс прогноза Padua (табл. 2), который, несмотря на имеющиеся недостатки (небольшое количество неблагоприятных исходов, недостаточная проверка на практике), представляется лучшим на сегодняшний день способом оценки риска ВТЭО у госпитализированных больных [11,

25]. Этот индекс был эмпирически сконструирован на основе проверенной на практике модели N. Kucher, и его способность разделять пациентов на группы низкого и высокого риска оценена у 1180 госпитализированных нехирургических больных [25, 26]. Было показано, что при отсутствии профилактики частота ВТЭО с симптомами за 90 дней среди больных, отнесенных к группе низкого риска, составила 0,3% (1 случай ТЭЛА и 1 сочетание ТГВ с ТЭЛА), в то время как при наличии  $\geq 4$  баллов по индексу Padua она достигала 11% (ТГВ – у 6,7%, несмертельная ТЭЛА – у 3,9%, смертельная ТЭЛА – у 0,4% больных).

Таблица 2.

**Оценка риска ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных: шкала Padua [11, 25]**

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет $\geq 3$ дней) из-за ограничений, имеющихся у больного, или по предписанию врача	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция $\leq 1$ месяца назад	2
Возраст $\geq 70$ лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание. Риск ВТЭО высокий при сумме баллов  $\geq 4$ .

Кроме того, в качестве оснований для начала профилактики рассматривается соответствие критериям включения в исследования антикоагулянтов у больных, госпитализиро-

ванных с острым нехирургическим заболеванием: застойной сердечной недостаточностью, тяжелым заболеванием легких или острой инфекцией/воспалительным заболеванием, когда требуется иммобилизация и присутствует как минимум один дополнительный фактор риска (возраст старше 40 лет, неизлеченное злокачественное новообразование, ВТЭО в анамнезе или серьезная инфекция).

При принятии решения о медикаментозной профилактике ВТЭО необходимо учитывать противопоказания, к которым прежде всего относится неприемлемо высокий риск серьезных кровотечений. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. представлены результаты крупного регистра IMPROVE, в котором были определены независимые факторы риска (предикторы) крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у госпитализированных нехирургических больных (табл. 3) [11, 27]. Вместе с тем отмечается сложность представленного подхода и отсутствие данных о его «работоспособности» на практике. В ожидании уточненных данных предлагается считать риск кровотечений чрезмерно высоким при наличии многочисленных или отдельных наиболее значимых факторов риска кровотечений (активной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, кровотечения за 3 месяца до госпитализации и выраженной тромбоцитопении) [11].

### **Способы профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями**

#### *Парентеральное введение антикоагулянтов*

Наиболее действенным способом профилактики ВТЭО, эффективность которого наиболее хорошо установлена и многократно подтверждена, является парентеральное введение антикоагулянтов. По совокупным данным

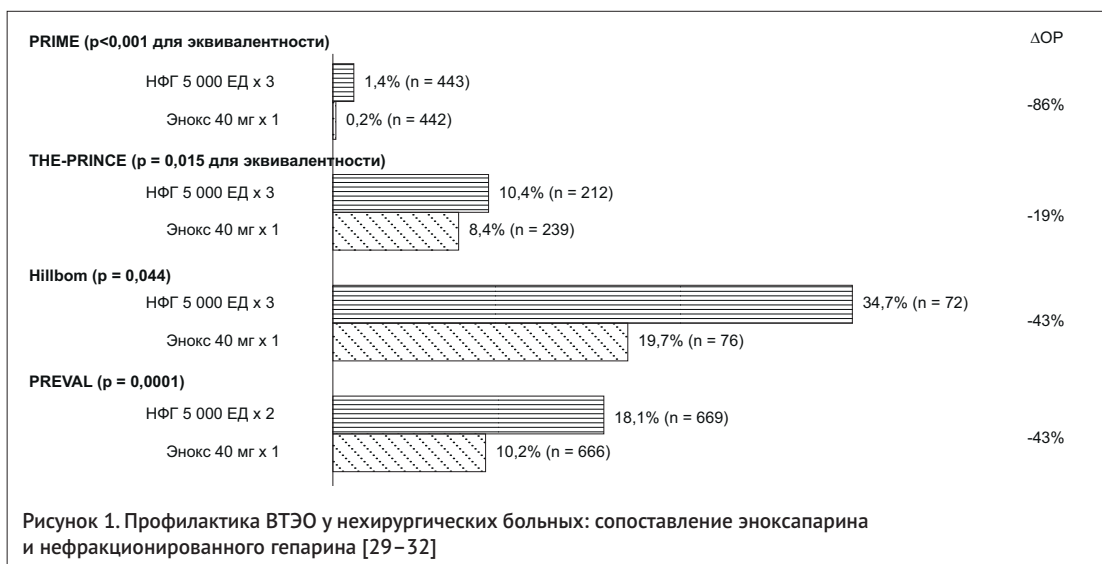
9 рандомизированных исследований, включавших 19958 нехирургических больных, парентеральное введение антикоагулянтов обеспечивает снижение относительного риска ТЭЛА с симптомами на 57%, смертельной ТЭЛА на 62%, ТГВ с клиническими проявлениями на 53% [28]. Аналогичный результат получен при мета-анализе, выполненном экспертами Американской коллегии торакальных врачей (достоверное снижение относительного риска ТГВ с симптомами на 53%, смертельной ТЭЛА на 59%) [11]. При учете ожидаемой частоты ВТЭО при отсутствии профилактики, согласно индексу Padua, на фоне парентерального введения антикоагулянтов у больных низкого риска ожидается предотвращение 1 случая ТГВ с симптомами на каждую 1 000 леченных, а у больных высокого риска – 34 таких случая. Соответственно, подчеркивается, что профилактика ВТЭО оправдана у больных более высокого риска, в то время как при низком риске опасность ВТЭО слишком мала, чтобы служить основанием для использования антикоагулянтов. Согласно проведенным клиническим исследованиям в целом существенного увеличения частоты крупных кровотечений не ожидается (их частота была небольшой и составляла в группах контроля 0,44%, при применении антикоагулянтов – 0,58%) [28].

Исследований по прямому сравнению эффективности и безопасности подкожного введения низкой (профилактической) дозы нефракционированного гепарина (5 000 ЕД) 2 или 3 раза в сутки у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, проведено не было. На основании непрямого сопоставления в опубликованных ранее документах отдавали предпочтение 3-кратному введению препарата и высказывалось предположение, что при 2-кратных инъекциях можно ожидать некоторого снижения эффективности и несколько меньшей частоты кровотечений [13, 14]. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. был проведен мета-анализ 16 рандомизированных

контролируемых исследований, при котором при непрямом сопоставлении отмечена тенденция к более частому возникновению ТГВ, ТЭЛА, смерти и более редкому – крупных кровотечений при 2-кратном введении нефракционированного гепарина (относительные риски 1,56, 1,67, 1,17 и 0,89, соответственно) [11]. Однако границы доверительных интервалов для пользы и риска оказались очень широкими. Поэтому был сделан вывод, что у нехирургических больных при непрямом сопоставлении не найдено убедительных различий между 2- и 3-кратным подкожным введением низкой (профилактической) дозы нефракционированного гепарина. Отмечено также, что проведение сравнительных клинических исследований этих режимов в будущем маловероятно, поскольку для выявления существенного различия, которое если и существует, то представляется, без сомнения, небольшим, потребуется изучение очень большого числа больных. Соответственно, введение нефракционированного гепарина 2 раза в сутки, которое по сравнению с 3-кратными инъекциями лучше переносит-

ся, вероятнее, будет предпочтительно с точки зрения больного.

При мета-анализе 5 рандомизированных контролируемых исследований по сопоставлению низкой (профилактической) дозы нефракционированного гепарина и препаратов низкомолекулярного гепарина (эноксапарина, надропарина, цертопарина) у госпитализированных нехирургических больных существенных различий по влиянию на ТГВ, ТЭЛА, общую смертность и частоту иммунной тромбоцитопении выявлено не было (относительный риск 0,77, 1,0, 0,89 и 0,50, соответственно, при очень широких границах доверительного интервала) [11]. При этом относительный риск крупных кровотечений оказался существенно ниже при использовании низкомолекулярных гепаринов (0,48 при 95% границах доверительного интервала 0,24–0,99), что соответствовало предотвращению 5 таких событий на каждую 1 000 леченных. В целом был сделан вывод, что у данного контингента больных накопленные факты указывают на одинаковое воздействие нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов на ВТЭО. При этом возможность





снижения частоты крупных кровотечений на низкомолекулярных гепаринах представляет собой небольшое преимущество из-за редкой встречаемости подобных событий. В итоге констатировано, что с учетом анализа клинических исходов и затрат опубликованные в настоящее время данные не дают достаточных оснований для поддержки выбора какого-либо из способов медикаментозной профилактики ВТЭО. Указывают, что было бы разумным делать выбор препарата на основании предпочтений больного, его приверженности к лечению, простоты назначения (например, 1 раз в сутки вместо 2- и 3-кратных инъекций), а также местных факторов, влияющих на стоимость профилактики.

Вместе с тем подчеркивается, что степень неточности имеющихся данных такова, что для отдельных видов лечения различие в эффективности и безопасности может быть более выраженным. Так, известен ряд рандомизированных исследований, в которых эноксапарин обеспечивал более выраженное снижение частоты ВТЭО по сравнению с нефракционированным гепарином, в особенности у больных с наиболее высоким риском возникновения подобных осложнений – в первые 2 недели после ишемического инсульта с параличом (исследования PREVENT и M. Hillboom и соавт.) (рис. 1) [29–32].

Представляется, что при фактической невозможности сопоставить эффективность и безопасность различных способов профилактики при учете наиболее клинически важных конечных точек разумно не пренебрегать информацией о воздействии вмешательств на бессимптомные ТГВ, поскольку связь их связь с возникновением ВТЭО с симптомами и формированием посттромботических осложнений все-таки существует (в особенности для проксимального ТГВ). Тем более что по современным представлениям анти тромботическое лечение бессимптомных и клинически выраженных ВТЭО аналогично и основано на длительном применении достаточно высоких доз антикоагулянтов [33].

## Механические методы профилактики

К механическим методам профилактики относятся чулки, обеспечивающие градуальное сдавление нижних конечностей (компрессионный трикотаж), перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей и венозный насос для стопы [11]. Их привлекательность состоит, прежде всего, в неспособности спровоцировать кровотечение, что может дать преимущество у больных с повышенным риском ВТЭО, которые не могут получать антикоагулянты из-за кровотечения или высокого риска кровотечения. Большинство исследований механической профилактики ВТЭО было выполнено у хирургических больных.

Эластические чулки у госпитализированных нехирургических больных были изучены в 3 рандомизированных исследованиях (1 небольшом при инфаркте миокарда и 2 крупных при инсульте) [34–36]. При их объединенном анализе подтвердить или исключить положительное влияние на ТГВ с симптомами или ТЭЛА не представляется возможным. Результаты использования компрессионного трикотажа у больных с инсультом противоречивы – в одном исследовании компрессионные чулки, захватывающие бедро, не предупреждали ВТЭО, в другом – способствовали снижению частоты проксимального ТГВ по сравнению с компрессией голени до колена [34, 35]. Соответственно, можно предполагать, что если компрессионный трикотаж все-таки решено использовать, то оправданна компрессия всей ноги, включая бедро [11]. У больных с инсультом применение эластических чулок повышало риск повреждения и изъязвления кожи, однако однозначно оценить воздействие этого метода профилактики на частоту ишемии или ампутации нижних конечностей не представляется возможным. Кроме того, не известно, до какой степени риск осложнений со стороны кожных покровов у больных, госпитализированных с инсультом, сопоставим с опасностью этих осложнений у больных,

госпитализированных с острыми терапевтическими заболеваниями.

Исследований перемежающейся пневматической компрессии и венозного насоса для стопы у госпитализированных нехирургических больных проведено не было. Мета-анализ результатов 22 исследований, выполненных преимущественно в хирургии, показал, что перемежающаяся пневматическая компрессия способствовала снижению риска ТГВ, однако из-за недостатка данных ее воздействие на частоту ТЭЛА и смерти оценить нельзя. В небольшом рандомизированном исследовании у 133 больных с геморрагическим инсультом применение перемежающейся пневматической компрессии в дополнение к эластическим чулкам с градуальным сдавлением нижних конечностей через 10 суток позволило заметно уменьшить частоту бессимптомного ТГВ по данным ультрасонографии (4,7 против 15,9%, соответственно) [37]. Сведений о частоте кожных осложнений данного вмешательства нет, но считают разумным предположить, что она аналогична компрессионному трикотажу.

В мета-анализе 16 исследований по сравнению механических методов профилактики при различных ортопедических и иных хирургических вмешательствах с низкой (профилактической) дозой нефракционированного или низкомолекулярного гепарина не удалось подтвердить или отвергнуть преимущество какого-либо из методов при учете ТГВ или ТЭЛА [38]. Наряду с этим использование механических методов было связано с достоверным снижением относительного риска постоперационных кровотечений на 53%. Анализ подгрупп показал, что низкомолекулярные гепарины могут быть эффективнее механических методов, однако риск кровотечений при их применении остается более высоким.

В целом, из-за неясности сопоставимости эффектов перемежающейся пневматической компрессии у хирургических и нехирургических больных, а также оценки только совокупности симптомных и бессимптомных ВТЭО

в проведенных исследованиях, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. значение этого способа профилактики снижено вплоть до класса 2 С (наиболее низкая градация; в основе утверждения лежит мнение экспертов).

У хирургических больных при сочетании парентерального введения антикоагулянтов и перемежающейся пневматической компрессии по сравнению с изолированной медикаментозной профилактикой ВТЭО имелась тенденция к снижению частоты ТГВ [11]. Аналогичная закономерность прослеживалась при применении компрессионного трикотажа, однако при этом возможно увеличение риска осложнений со стороны кожи, как это было отмечено у больных с инсультом, у которых он повышался в 4 раза.

Оценивая накопленные факты, эксперты Американской коллегии торакальных врачей указывают, что непрямые данные, полученные в основном на хирургических больных, предполагают, что эластические чулки с градуальным сдавлением могут быть умеренно эффективными в предотвращении бессимптомного ТГВ и, возможно, ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных. Данные, полученные преимущественно при инсульте, не поддерживают представления о пользе этого метода профилактики, который может быть связан с 5%-ной частотой повреждения кожных покровов. Среди его преимуществ – более низкая стоимость и простота применения. Перемежающаяся пневматическая компрессия снижала частоту ТГВ у хирургических больных, но не способствовала предотвращению ТЭЛА.

Указанные способы механической профилактики ВТЭО могут быть предпочтительнее отсутствия профилактики у больных с существенным риском ВТЭО и высоким риском кровотечений. Однако данные приведенного выше мета-анализа предполагают, что низкомолекулярный гепарин может быть эффективнее перемежающейся пневматической

компрессии, притом что риск крупных кровотечений у нехирургических больных ниже, чем в хирургии (0,4% по данным рандомизированных контролируемых исследований). Поэтому, когда опасность геморрагических осложнений временная, как только она уменьшится, рекомендуют начать вводить антикоагулянты, если еще сохраняется необходимость осуществлять профилактику ВТЭО [11]. В документе подчеркнуто, что при использовании механических способов профилактики необходимо уделять особое внимание строгому соблюдению методики их применения (правильный выбор размера, надлежащее наложение и обеспечение достаточно длительного функционирования применяемых устройств).

#### *Антиагреганты*

Данные об эффективности антиагрегантов (преимущественно ацетилсалициловой кислоты) в профилактике ВТЭО у нехирургических больных крайне ограничены (9 клинических исследований, включавших в совокупности 555 больных), сведений о сопоставлении эффективности антиагрегантов и других способов профилактики нет. Имеющиеся факты, полученные на малом числе наблюдений, не исключают снижения частоты бессимптомных ТГВ на фоне приема антиагрегантов (относительный риск 0,65 при 95% границах доверительного интервала 0,45–0,94) и не позволяют ни подтвердить, ни отвергнуть положительное влияние на ТЭЛА (относительный риск 0,38 при 95% границах доверительного интервала 0,10–1,42) [39]. В крупном исследовании PER применение ацетилсалициловой кислоты при ортопедических вмешательствах было сопряжено с увеличением риска кровотечений за пределами области оперативного вмешательства на 42% [40]. В этих условиях эксперты Американской коллегии торакальных врачей в настоящее время воздерживаются от каких-либо рекомендаций (в то время как 8 лет назад они однозначно

не рекомендовали применение ацетилсалициловой кислоты как единственного способа профилактики ВТЭО) [11, 13].

На возможное защитное действие ацетилсалициловой кислоты в отношении клинически выраженных ВТЭО указывают результаты мета-анализа антитромбоцитарных лекарственных средств у больных с высоким риском сосудистых осложнений атеросклероза и исследования по вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта ESPS-2 [41, 42]. Однако очевидно, что эти данные имеют мало отношения к больным, госпитализированным с острым нехирургическим заболеванием. Известно, что частота кровотечений на ацетилсалициловой кислоте сопоставима с использованием лечебных доз антикоагулянтов (в частности, антагонистов витамина К при целевом МНО 2–3) [43]. Соответственно, несмотря на некоторую «либерализацию» отношения к ацетилсалициловой кислоте, наличие доступных способов медикаментозной профилактики с хорошо доказанным положительным эффектом и отсутствие преимуществ в безопасности делает ее использование для профилактики ВТЭО у нехирургических больных неоправданным. Также в этой особо угрожаемой ситуации нет оснований считать адекватной защитой от ВТЭО прием ацетилсалициловой кислоты по другим показаниям.

#### *Статины*

Риск ВТЭО на фоне использования статинов был оценен в 3 проспективных когортных исследованиях, 6 исследованиях, выполненных по принципу «случай-контроль», и 1 крупном рандомизированном контролируемом исследовании (JUPITER) [11]. Большинство данных свидетельствуют, что у получающих статины риск ВТЭО ниже. В этой связи эксперты Американской коллегии торакальных врачей указывают, что из-за малочисленности данных и доступности профилактических средств с лучше установленной эффективностью давать рекомендации

по применению статинов с целью профилактики ВТЭО преждевременно. Кроме того, больные, включенные в исследования статинов, не относились к группе высокого риска ВТЭО и согласно современным представлениям не являлись кандидатами для проведения профилактики. Соответственно, здесь необходимы дальнейшие исследования.

### Длительность профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями

До 2006 г. рекомендованная длительность профилактики ВТЭО у нехирургических больных составляла 6–14 суток [13, 14]. С учетом подходов к профилактике в рандомизированных контролируемых исследованиях, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. признано разумным расширить эти рамки до 6–21 суток (до восстановления полной двигательной активности или выписки больного – в зависимости от того, что наступит раньше) [11].

Однако в ряде случаев и этого может оказаться недостаточно. Так, при анализе национальной базы данных Великобритании методом «случай-контроль» было обнаружено, что после инфекции мочевого тракта риск выявления ТГВ или ТЭЛА повышен в 2 раза и остается таковым как минимум 4 недели, постепенно возвращаясь к исходному на протяжении ближайшего года [44]. При этом он оставался больше 1,5 как минимум 8 недель. При анализе медицинской документации у 1 897 больных в г. Ворчестере (США) оказалось, что 73,7% эпизодов ВТЭО возникает амбулаторно, а в 36,8% случаев это происходит после госпитализации по поводу нехирургического заболевания в предшествующие 3 месяца (из них две трети – в первый месяц после выписки) [45]. В исследовании MEDENOX при использовании эноксапарина или плацебо вплоть до 14 суток для профилактики ВТЭО, 8 случаев ВТЭО (8% от всех зарегистрированных ВТЭО) возникло с 15-х по 110-е сутки, из них 4 случая ТЭЛА со смертельным исходом [24]. Очевидно также, что у ряда больных факторы риска ВТЭО сохраняются на про-



тяжении достаточно длительного времени. При этом известно, что длительное (вплоть до 1 месяца) использование антикоагулянтов приносит пользу хирургическим больным с высоким риском ВТЭО (после протезирования тазобедренного сустава, операций при переломе бедренной кости, крупных операциях в брюшной полости и в малом тазу при злокачественных новообразованиях) [11]. Все это стало основанием к изучению целесообразности продления использования антикоагулянтов у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями.

Единственным парентеральным антикоагулянтом, изученным при длительной профилактике ВТЭО у нехирургических больных, является эноксапарин. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EXCLAIM больные в возрасте как минимум 40 лет, госпитализированные с острыми нехирургическими заболеваниями и сильно ограниченной подвижностью (постельный режим или сидячее положение), после обязательного введения эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 10±4 суток рандомизировались к продолжению введения эноксапарина или переходу на плацебо на протяжении еще 28±4 суток [46]. Продление профилактики привело к уменьшению частоты возникновения клинически важных ВТЭО (по окончании исследования проводился поиск ТГВ с использованием компрессионной ультрасонографии или венографии) ценой увеличения риска крупных кровотечений (рис. 2). В целом польза перевешивала неблагоприятные последствия продления профилактики (было предотвращено больше ВТЭО, чем спровоцировано крупных кровотечений), что в основном имело отношение к больным старше 75 лет, женщинам, а также лицам с наиболее выраженным ограничением подвижности (постельный режим или положение сидя без выхода в туалет). Вместе с тем возможность спровоцировать крупные кровотечения при продленном ис-

пользовании антикоагулянтов настораживает, тем более что среди них было 4 внутримозговых, включая одно смертельное.

Результаты исследований новых пероральных антикоагулянтов (апиксабана и ривароксабана) для профилактики ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, оказались разочаровывающими [47].

Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MAGELLAN, включавшем 8101 больного, пероральный прием ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки в первые 6–14 суток не уступал по эффективности подкожному введению эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки, но характеризовался более частым возникновением крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (2,8% против 1,2% у получавших эноксапарин, соответственно;  $p < 0,001$ ) [48]. Продление использования ривароксабана вплоть до 35±4 суток способствовало снижению частоты ВТЭО (4,4% против 5,7% у получавших эноксапарин в течение 6–14 суток;  $p = 0,02$ ), но приводило к существенному увеличению частоты клинически значимых кровотечений (1,4% против 0,5% на плацебо с 11 до 35 суток;  $p < 0,001$ ). При этом в абсолютном выражении польза и риск оказались сопоставимы. Соответственно, проблемы с безопасностью ставят под вопрос перспективы использования ривароксабана в профилактике ВТЭО у нехирургических больных.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ADOPT, включавшем 6528 больных, пероральный прием апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 30 суток не имел преимущества по эффективности перед подкожным введением эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки [49]. При этом длительное использование ривароксабана было сопряжено с более частым возникновением крупных кровотечений (0,47% против 0,19% у получавших эноксапарин;  $p = 0,04$ ).

В целом представляется, что помимо особенностей конкретных препаратов и «удачности» выбора их доз важнейшее значение в итогах проведенного изучения сыграло сохраняющееся незнание, какие контингенты нехирургических больных нуждаются в продленной профилактике ВТЭО и в каких случаях ожидаемое снижение риска тромбоемболических осложнений перевешивает увеличение частоты кровотечений при длительном применении антикоагулянтов. Соответственно, у больных, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием, в настоящее время предлагают не прибегать к продлению профилактики дольше периода ограничения подвижности или пребывания в стационаре [11]. Очевидно, если обстоятельства способствуют принятию такого решения (например, длительная госпитализация у больных с выраженным ограничением подвижности и сохраняющимися факторами риска ВТЭО), необходим тщательный анализ соотношения возможной пользы (опасности ВТЭО при отсутствии профилактики) и риска (опасности спровоцировать крупное кровотечение и его ожидаемых последствий) у каждого конкретного больного.

#### **Скрининг для выявления ТГВ нижних конечностей у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями**

У больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, широкое использование ультразвукового исследования вен нижних конечностей для выявления бессимптомного ТГВ (скрининг) систематически не изучалось. Данные, полученные в травматологии и ортопедии, указывают, что такой подход не способствует снижению частоты клинически выраженных ВТЭО. У бессимптомных больных с относительно невысокой распространенностью ТГВ даже такой высокоспецифичный тест, как компрессионная

ультрасонография вен нижних конечностей, дает существенное количество ложноположительных результатов. Кроме того, наряду с отсутствием свидетельств пользы подобный подход сопряжен с дополнительными затратами и неудобствами.

#### **Тяжелобольные (находящиеся в блоках интенсивной терапии)**

Способов индивидуальной оценки риска ВТЭО для больных, находящихся в блоках интенсивной терапии, не разработано. Нет исследований, показавших, что скрининг с использованием компрессионной ультрасонографии нижних конечностей и последующее лечение выявленных бессимптомных ТГВ способно предотвратить клинически выраженные ВТЭО [11]. Больные, находящиеся в блоках интенсивной терапии, имеют повышенный риск кровотечений, однако данные о возможностях прогнозирования этих осложнений немногочисленны. По совокупным результатам небольших клинических исследований использование низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина в дозе 5 000 ЕД 2 раза в сутки в сравнении с плацебо сопряжено с равной эффективностью в снижении риска ТГВ. Наиболее крупное рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное исследование PROTECT, включавшее 3 754 больных, не позволяет ни подтвердить, ни отвергнуть различия в частоте бессимптомного проксимального ТГВ нижних конечностей при подкожном введении далтепарина в дозе 5 000 МЕ 1 раз в сутки или нефракционированного гепарина в дозе 5 000 ЕД 2 раза в сутки и свидетельствует о достоверно более низкой частоте ТЭЛА с симптомами у больных, получавших далтепарин (снижение относительного риска на 42%) [50]. Анализируя результаты этого клинического испытания, эксперты Американской коллегии торакальных врачей указывают, с одной стороны, на небольшое численное преимуще-

ство далтепарина (предотвращение 8 случаев ТЭЛА на каждую 1 000 леченных, различие между группами в 16 таких событий), а также подходы к ведению больных, отличные от повседневной врачебной практики (рутинная компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей при включении в исследование). Поэтому в отсутствие свидетельств, полученных в других клинических исследованиях, а также данных о соотношении стоимости и эффективности было принято решение не отдавать предпочтение низкомолекулярному гепарину в рекомендациях по профилактике ВТЭО у тяжелобольных.

Исследований по сопоставлению механических способов профилактики ВТЭО и плацебо, а также сочетанию медикаментозной и механической профилактики у нехирургических тяжелобольных проведено не было. Свидетельства большей эффективности в профилактике симптомных и бессимптомных ВТЭО при сочетании медикаментозной и перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей в блоке интенсивной терапии имеются только для больных хирургического профиля [51].

**Профилактика ВТЭО у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями: рекомендации Американской коллегии торакальных врачей 2012 г.**

1. У остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с повышенным риском тромбоза (согласно индексу Padua) мы рекомендуем профилактику с использованием антикоагулянтов: низкомолекулярный гепарин, низкую дозу нефракционированного гепарина 2 раза в сутки, низкую дозу нефракционированного гепарина 3 раза в сутки или фондапаринукс (класс 1 В).

Примечание. Выбор конкретного антикоагулянта для медикаментозной профилактики должен основываться на предпочтении боль-

ного, его приверженности к лечению, простоте использования (например, 1 раз в сутки против 2-и 3-кратного введения), а также местных особенностей, влияющих на стоимость (например, цена различных препаратов в формулярах различных лечебных учреждений).

2. Для остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с низким риском тромбоза (согласно индексу Padua) мы не рекомендуем использование фармакологической или механической профилактики (класс 1 В).

3. Для остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с кровотечением или высоким риском кровотечения (табл. 3) мы не рекомендуем профилактику антикоагулянтами (класс 1 В).

Таблица 3.  
**Независимые факторы риска крупных или клинически значимых некрупных кровотечений у 10 866 госпитализированных нехирургических больных [11, 27]**

Фактор риска	Относительный риск
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,15
Кровотечение за 3 месяца до госпитализации	3,64
Тромбоциты в крови $<50 \times 10^9 / л$	3,37
Возраст $\geq 85$ лет (по сравнению с возрастом $<40$ )	2,96
Печеночная недостаточность (MHO $>1,5$ )	2,18
Тяжелая почечная недостаточность (СКФ $<30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	2,14
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,10
Катетер в центральной вене	1,85
Ревматоидное заболевание	1,78
Активный рак	1,78
Мужской пол	1,48

4. Для остро заболевших госпитализированных нехирургических больных с повышенным риском тромбоза и кровотечением или высоким риском крупного кровотечения

# ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой<sup>1</sup>
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов<sup>2</sup>
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 350 миллионов пациентов<sup>3</sup>

**КЛЕКСАН®**  
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

## Краткая инструкция по препарату Клексан®

**Торговое название и лекарственная форма:** Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, 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 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 NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях, в сочетании с одним из факторов риска венозных тромбозов; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом поверхностной артерии или без нее; профилактика тромбозов в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа (при длительности сеанса не более 4х 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, подпадающих под медицинское наблюдение или последующему хирургическому вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно! Препарат нельзя вводить внутримышечно! Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах: при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20–40 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, находящихся на постельном режиме: 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом поверхностной артерии или без нее: 1,5 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 тромбозов в системе экстракраниального кровообращения во время гемодиализа: 1 мг/кг массы тела в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при одноканальном. 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 с внутривенного болюсного введения Клексан® в дозе 30 мг, а затем (в предельно 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 по волея пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОКС с подъемом сегмента ST не применяется первоначальное болюсное введение, вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексан®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: снижения дозы Клексан® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек, за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. 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 применению). Пациенты с печеночной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по применению). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины и соединения, при которых имеется высокий риск развития кровотечения; угрожающий аборт; дефицит коагуляционного фактора или диссеминированная анGIOлепсия; возраст (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарининдуцированная тромбоцитопения; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать** при: нарушении гемостаза; тяжелых васкулитах; язвенно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемом тяжелой артериальной гипертензии; диабетической или геморрагической ретинопатии; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии, спинномозговой пункции (недавно перенесенной); недавних родах; эндокридите багнетарного (острый или подострый); перикардите или перикардиальном выпоте; почечной (или печеночной) недостаточности; внутримозговой контравкцией; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытых ранах на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза. **Важные указания:** рекомендован регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексан® а также регулярное наблюдение, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в дозах, превышающих указанные. У женщин с массой тела менее 45 кг и мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечения. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеется сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного или вероятного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перейти больного на другое терапевтическое средство (см. полную инструкцию по применению). Для снижения риска кровотечения из спинномозгового канала при эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). **Преклонная коронарная ангиопластика:** см. полную инструкцию по применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами. В сочетании с салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диуретиками, системными глюкокортикостероидами, тиклопидином и клопидогрелом, тромболитиками или антиагрегантами, другими антитромботическими препаратами – возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и лактация:** Клексан® не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения; кровотечение; боль; гематомы (в том числе забрюшинные, внутривенные и интраокулярные) и легкое местное раздражение в месте инъекции. Возможны незначительная, проходящая, бессимптомная тромбоцитопения, а также обратное и бессимптомное увеличение активности печеночных трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по применению). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нивелировать путем медленной внутривенной инфузии протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата нивелирует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексан® (см. полную инструкцию). **Анти-Xa активность:** Клексан® полностью нивелирует активность на 60%.

Регистрационный номер: П № 014482/01. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

RUEN012605-14

1. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?search=SearchDrugDetails\\_Last accessed 4/03/2011](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?search=SearchDrugDetails_Last accessed 4/03/2011). 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®, Регистрационный номер: П № 014482/01. 3. [http://en.sanofi.com/products/other\\_products/other\\_products.aspx accessed 20.12.2011](http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.aspx accessed 20.12.2011), IMS 2010.

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

**SANOFI**



мы предполагаем оптимальное использование механических методов профилактики – компрессионные чулки с градуальным сдавливанием (класс 2 С) или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей (класс 2 С) вместо отсутствия профилактики. Когда риск кровотечения уменьшится, в случае сохранения опасности ВТЭО мы предполагаем, что механическая профилактика будет заменена на медикаментозную (класс 2 В).

Примечание. Больные, особенно неприемлющие возможность кожных осложнений, стоимость и необходимость клинического мониторинга при использовании компрессионных чулок с градуальным сдавливанием и перемежающейся пневматической компрессией нижних конечностей, возможно, откажутся от механической профилактики.

5. У остро заболевших госпитализированных нехирургических больных, получающих первоначальный курс медикаментозной профилактики, мы предполагаем не продлевать ее длительность дольше периода иммобилизации или первоначального пребывания в стационаре (класс 2 В).

6. У тяжелобольных (находящихся в блоках интенсивной терапии) мы предполагаем отказ от рутинного скрининга для выявления ТГВ (класс 2 С).

7. У тяжелобольных (находящихся в блоках интенсивной терапии) мы предполагаем использование профилактики с применением низкомолекулярного гепарина или низкой дозы нефракционированного гепарина вместо отсутствия профилактики (класс 2 С).

8. Для тяжелобольных (находящихся в блоках интенсивной терапии) с кровотечением или высоким риском крупного кровотечения мы предполагаем оптимальное использование механических методов профилактики – компрессионные чулки с градуальным сдавливанием (класс 2 С) или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей (класс 2 С), пока не уменьшится риск кровотечения, вместо отсутствия механической профилактики. Когда риск кровотечения уменьшится, мы предполагаем, что механическая профилактика будет заменена на медикаментозную (класс 2 С).

## Заключение

В обновленных рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у больных, госпитализированных с острыми нехирургическими заболеваниями, содержится ряд новых положений, включающих уточнение подходов к отбору больных, нуждающихся в профилактике, расширение сроков профилактического введения антикоагулянтов, а также переосмысление роли различных подходов к профилактике. Последнее во многом основано на представлении о целесообразности учитывать только осложнения, имеющие несомненное клиническое значение (венозные тромбоэмболические осложнения с симптомами, крупные кровотечения). Вместе с тем подобный подход представляется не бесспорным и из-за недостатка фактического материала сопряженным с существенной долей неопределенности и субъективности.

## Литература

1. *Goldhaber SZ, Savage D.D, Garison RJ, et al.* Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study. *Am J Med* 1983; 74:1023–1028.
2. *Sandler DA, Martin J.F.* Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203–205.
3. *Lindblad B, Sternby N.H., Bergqvist D.* Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Brit Med J* 1991; 302:709–711.
4. *Anderson FA, Wheeler H.B, Goldberg R.J., et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–938.
5. *Bouthier J.* The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl):16–29.

6. *Baglin TP, White K, Charles A.* Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997; 50:609–610.
7. *Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall R.C., et al.* New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118:1680–1684.
8. *Alikhan R, Peters F, Wilmott R, et al.* Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients. *Blood* 2002; 100: 276a.
9. *Heit JA, Silverstein MD, Mohr D.N., et al.* Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
10. *Heit JA, O'Fallon WM, Petterson T.M., et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
11. *Kahn SR, Lim W, Dunn AS., et al.* Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (suppl): e195S–e226S.
12. *Anderson FA, Wheeler H.B.* Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235–251.
13. *Geerts WH, Pineo GF, Heit JA., et al.* Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
14. *Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar A.K., et al.* Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101–161.
15. *Kahn S, Ginsberg J.S.* Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17–26.
16. *Pengo V, Lensing AV, Prins MH., et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
17. *Palareti G, Cosmi B.* Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 192–197.
18. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010; 4 (№ 1, выпуск 2): 1–37.
19. *Явелов И.С.* Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 1). Атеротромбоз (приложение к журналу «Качественная клиническая практика») 2009; № 2 (3): 30–47.
20. *Guyatt G.H., Eikelboom J.W., Gould M.K., et al.* Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest* 2012; 141 (Suppl): e185S–e194S.
21. *Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., et al.* Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26: 115–117.
22. *Cade J.F.* High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448–450.
23. *Hirsh D.R., Ingenito E.P., Goldhaber S.Z.* Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335–337.
24. *Samama M.M., Coben A.T., Darmon J-Y., et al., for the MEDENOX Study Group.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 783–800.
25. *Barbar S., Noventa F., Rosetto V., et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Thromb Haemost* 2010; 8: 2450–2457.
26. *Kucher N, Koo S, Quiroz R., et al.* Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969–977.
27. *Decousus H, Tapson V.F., Bergmann J.F., et al.* IMPROVE Investigators. Factors at admission

associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139: 69–79.

28. *Dentali F, Douketis J.D., Gianni M., et al.* Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278–288.

29. *Lecler E, Scharamm W, Flosbach C.W.* The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl. 2): 49–56.

30. *Kleber F.X., Witt C., Vogel G., et al.* Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614–621.

31. *Hillbom M., Erila T., Sotaniemi K., et al.* Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106: 84–92.

32. *Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C., et al., on behalf of the PREVAIL Investigators.* The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347–1355.

33. *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): e419S–494S.

34. *Dennis M., Sandercock P.A., Reid J., et al.* CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–1965.

35. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 553–562.

36. *Kierkegaard A, Norgren L.* Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 1365–1368.

37. *Lacut K., Bressollette L., Le Gal G., et al.* Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865–869.

38. *Eppsteiner R.W., Shin J.J., Johnson J., van Dam R.M.* Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2010; 34: 10–19.

39. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 235–246.

40. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.

41. 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: 1849–1860.

42. ESPS 2 Group. European stroke prevention study. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.

43. *Hansen M.L., Sørensen 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: 1433–1441.

44. *Smeeth L., Cook C., Thomas S., et al.* Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–1079.

45. *Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al.* Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1471–1475.
46. *Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al.*, for the EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-Duration Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acutely ill Medical Patients With Recently Reduced Mobility. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8–18.
47. *Agno W, Spyropoulos AC, Turpie AG.* Role of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery and in hospitalized acutely ill medical patients. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1027–1034.
48. *Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al.* Rivaroxaban compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. American College of Cardiology Congress 60th Annual Scientific Session. New Orleans, USA, 2–5 April 2011; Oral presentation.
49. *Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al.*, for the ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically ill Patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–2177.
50. The PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 1305–1314.
51. *Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al.* Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD005258.



## ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (ДАННЫЕ РЕГИСТРОВ РЕКОРД И РЕКОРД-2)

А.Д. Эрлих

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

Важнейшим звеном в цепи событий, развивающихся в месте повреждения атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, являются процессы, приводящие к активации и последующей агрегации тромбоцитов. Поэтому одним из ключевых фармакологических воздействий при развивающемся коронарном тромбозе и клинической картине острого коронарного синдрома (ОКС) является подавление процесса агрегации тромбоцитов.

Современный подход к лечению ОКС вообще и ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) предполагает одновременное использование нескольких препаратов, разными путями подавляющих агрегацию тромбоцитов. Это и ацетилсалициловая кислота (АСК), которая блокирует образование тромбосана А<sub>2</sub>, и тиенопиридины (Тиклопидин, Клопидогрел, Прасугрел), которые, как и другой блокатор рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (Тикагрелор), подавляют АДФ-связанную агрегацию тромбоцитов и блокаторы рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>а (Абциксимаб, Эптифибатид, Тирофибан).

Согласно современным руководствам по лечению ОКСбпST [1] всем больным с ОКСбпST обязательно быстро, как только возможно, должна быть назначена двойная анти-тромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая АСК и один из блокаторов рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. До недавнего времени единственным блокатором рецепторов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, рекомендованным всем больным с ОКСбпST, был Клопидогрел. Необходимость его использования при ОКСбпST

обусловлена результатами нескольких крупных рандомизированных исследований [2–4]. Исходя из этого, ДАТ в виде сочетания АСК и Клопидогрела в настоящее время получает подавляющее большинство больных с ОКСбпST. Так, например, согласно данным регистров EHS- ACS-Registry [5] и EHS- ACS-Snapshot [6] более 80% больных с ОКС получают Клопидогрел.

К сожалению, данные, отражающие реальную клиническую практику, показывают, что в российских стационарах частота использования ДАТ сильно отстает от европейских и мировых показателей. Так, например, среди российских больных с ОКС, включенных в регистр EHS- ACS-Registry, Клопидогрел получали почти 4,5%. По данным регистра ОКС, организованного Минздравсоцразвития России, – 32% [7], а по данным российского регистра ОКС РЕКОРД – почти 28% больных [8]. Эти данные были получены в программах, проводившихся с 2006 г. по 2009 г. Пока отсутствуют данные о том, насколько в российских стационарах изменилась частота использования ДАТ за последние 2–3 года.

Целью настоящего анализа стала оценка динамики использования ДАТ в российских стационарах за последние годы.

### Материалы и методы

Для проведения анализа использовались данные российских регистров ОКС РЕКОРД

и РЕКОРД-2. Эти программы проводились в 2007–2008 гг. и 2009–2011 гг. соответственно и были организованы по инициативе их участников. Принципиальным их отличием была длительность включения больных – в регистр РЕКОРД больные включались короткое время (не более 1 месяца), а включение в регистр РЕКОРД-2 продолжалось 2 года (за это время в каждом стационаре каждый месяц включались от 10 до 30 последовательно госпитализированных больных с ОКС).

Анализ проводился в виде сравнения лечения у больных, включенных в регистры в 2007–2008 гг., в 2009 г. и в 2010–2011 гг.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и 7.0.

## Результаты

В 18 стационарах, участвующих в регистре РЕКОРД, было включено 550 больных с ОКСбпST, а в 7 стационарах – регистра РЕКОРД-2–935.

В 2007–2008 гг. было включено 550 больных (37,0%), в 2009 г. – 437 (24,2%), а в 2010–2011 гг. – 498 (33,5%).

Частота использования АСК за время госпитализации за годы, когда проводились регистры, осталась практически неизменной: 93% – в 2007–2008 гг., 95% – в 2009 г. и 94% – в 2010 г.

*Частота использования ДАТ.* Доля больных, которые за время стационарного лечения получали ДАТ, в 2007–2008 гг. составила 29%, в 2009 г. – 48% ( $p < 0,001$  по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 49% ( $p = 0,66$  по сравнению с предыдущим периодом).

В «неинвазивных» стационарах доля больных с ОКСбпST, получавших ДАТ, составила в 2007–2008 гг. – 10%, в 2009 г. – 37% ( $p < 0,001$  по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 45% ( $p = 0,07$  по сравнению с предыдущим периодом). Этот показатель для «инвазивных» стационаров был следующим: 2007–2008 гг. – 51% ( $p < 0,001$  по сравнению

с «неинвазивными» стационарами), в 2009 г. – 58% ( $p = 0,12$  по сравнению с предыдущим периодом,  $< 0,001$  по сравнению с «неинвазивными» стационарами), а в 2010–2011 гг. – также 58% ( $p = 0,98$  по сравнению с предыдущим периодом,  $0,012$  по сравнению с «неинвазивными» стационарами).

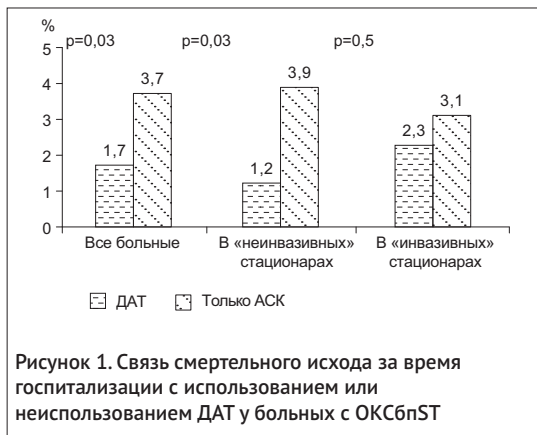
Среди больных, которым в связи с ОКСбпST была выбрана инвазивная стратегия лечения и в первые 72 часа от поступления в стационар было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), частота назначения ДАТ в 2007–2008 гг. была 95%, в 2009 г. – 97% ( $p = 0,12$  по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 87% ( $p = 0,98$  по сравнению с предыдущим периодом).

Частота назначения ДАТ при выписке из стационара у больных, включенных в регистры РЕКОРД и РЕКОРД-2, составила в 2007–2008 гг. 19%, в 2009 г. – 34% ( $p < 0,001$  по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 42% ( $p = 0,06$  по сравнению с предыдущим периодом).

Частота назначения ДАТ при выписке из «неинвазивных» стационаров в 2007–2008 гг. составляла 7%, в 2009 г. – 14% ( $p < 0,023$  по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 36% ( $p < 0,001$  по сравнению с предыдущим периодом). Этот показатель для «инвазивных» стационаров был следующим: 2007–2008 гг. – 34% ( $p < 0,001$  по сравнению с «неинвазивными» стационарами), в 2009 г. – 54% ( $p < 0,001$  по сравнению с предыдущим периодом,  $< 0,001$  по сравнению с «неинвазивными» стационарами), а в 2010–2011 гг. – 56% ( $p = 0,66$  по сравнению с предыдущим периодом,  $< 0,001$  по сравнению с «неинвазивными» стационарами).

Среди больных, получивших ЧКВ в первые 72 часа от поступления, частота назначения ДАТ при выписке в 2007–2008 гг. составляла 82%, в 2009 г. – 97% ( $p = 0,01$  по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 86% ( $p = 0,09$  по сравнению с предыдущим периодом).

*Связь использования ДАТ с исходами.* Сравнение частоты смертельных исходов за время госпитализации между теми больными, кто получал ДАТ, и теми, кто получал только АСК, среди всех больных с ОКСбпСТ в регистрах РЕКОРД и РЕКОРД-2 представлено на *рисунке 1*.



**Рисунок 1.** Связь смертельного исхода за время госпитализации с использованием или неиспользованием ДАТ у больных с ОКСбпСТ

*Факторы, связанные с неиспользованием ДАТ.* В *таблице 1* представлены факторы, связанные с неиспользованием ДАТ за время госпитализации.

Таблица 1.

**Анамнестические и клинические факторы, связанные с неиспользованием ДАТ за время госпитализации у больных с ОКСбпСТ**

Фактор	ДАТ	Только АСК	Р
Возраст ≥ 65 лет (%)	38	57	< 0,0001
Мерцательная аритмия, любая форма (%)	12	25	< 0,0001
Инсульт в прошлом (%)	7	12	0,02
Класс Killip ≥ II (%)	10	16	0,026
Высокий риск по шкале GRACE (%)	30	37	0,03

*Частота использования ДАТ у разных групп больных.* Анализ данных регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 показал, что среди больных с ОКСбпСТ и классом Killip ≥ II частота использования ДАТ за время госпитализации была 27%, а среди больных с классом Killip I – 43%. Частота

использования ДАТ у больных 65 лет и старше была 33%, а у больных младше 65 лет – 51%. Среди больных с любыми ишемическими изменениями на исходной ЭКГ (депрессии сегмента ST, отрицательные зубцы Т или новые патологические зубцы Q) частота использования ДАТ была 44%, а у больных без ишемических изменений – 37% (p = 0,009). Среди больных с сахарным диабетом в анамнезе ДАТ получали 38% больных, а среди больных без диабета – 41% (p = 0,35).

## Обсуждение

Результаты настоящего анализа посвящены важной медицинской проблеме современной острой кардиологии – степени приверженности к современным руководствам по лечению ОКС. Как было сказано выше, есть весомые доказательства необходимости использования ДАТ с самых ранних сроков ОКСбпСТ. Анализ регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 показал, что ДАТ достаточно редко применяется в клинической практике тех стационаров, которые участвовали в этих регистрах. Вместе с тем такое положение касается не только не всех стационаров, но и даже не всех больных внутри стационаров одного типа. Обращает на себя внимание, что в тех стационарах, где проводятся инвазивные коронарные вмешательства («инвазивные» стационары), ДАТ использовалась достоверно чаще по сравнению с «неинвазивными» стационарами. Причем надо заметить, что это различие отмечалось как для ДАТ во время стационарного лечения, так и для назначения ДАТ, прописанного при выписке из стационара. Более того, оно отмечалось как в 2007–2008 гг. (т.е. в годы проведения регистра РЕКОРД), так и в 2009 г. и 2010–2011 гг. (когда проводился регистр РЕКОРД-2). Исключением из полученных данных о низкой частоте использования ДАТ оказались только те больные, которым в первые 72 часа от поступления была проведена ЧКВ. В этой группе больных частота ДАТ была около 90% во все годы. С одной стороны, это говорит о том, что лечение ОКС у этих больных

больше соответствует существующим правилам. С другой же стороны, само ЧКВ в первые 72 часа даже в «инвазивных» стационарах во все годы проведения регистров выполнялось очень редко – в среднем у 25% больных. Поэтому кажется очевидным, что у больных в «неинвазивных» стационарах, которые лечились консервативно, частота использования ДАТ была так же мала, как и в «инвазивных» стационарах. Впрочем, эта закономерность, которая касается не только ДАТ, уже была найдена при анализе данных регистра РЕКОРД [9].

Вообще, результаты настоящего анализа показали очень интересную динамику изменения частоты использования ДАТ в разные годы. Тем интереснее было посмотреть за этой динамикой, что именно в эти годы (между проведением регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2) в России в рамках проекта «Здоровье» была начата программа по строительству в разных регионах центров, оснащенных для проведения инвазивных коронарных вмешательств. Безусловно, данные наших регистров не могли в полной мере оценить динамику изменений в лечении больных с ОКС, но некоторые тенденции были выявлены. Так, например, с 2007–2008 гг. по 2009 г. произошло достоверное увеличение частоты использования ДАТ, но с 2009 г. по 2010–2011 гг. дальнейшего роста этого показателя не было, и он не дотянул до 50%. Другой интересной находкой можно считать тот факт, что достоверное увеличение частоты использования ДАТ отмечалось только в «неинвазивных» стационарах, и почти не было заметно в «инвазивных». Более того, именно в «неинвазивных» стационарах факт неиспользования ДАТ был связан с достоверно большей частотой смертельных исходов за время госпитализации.

В ранее опубликованном анализе данных регистра РЕКОРД уже было продемонстрировано, что назначение большего числа рекомендованных препаратов (АСК, Клопидогрел, бета-блокатор, статин) связано с лучшей выживаемостью больных через 6 месяцев после

ОКС [10]. Данные, полученные в настоящем анализе, только лишь подтверждают важность выполнения современных требований по лечению ОКС на практике.

При анализе были также показаны те анамнестические и клинические факторы, которые были связаны с неиспользованием ДАТ в стационаре у больных с ОКСбпST. Так оказалось, что среди больных, которые из антитромбоцитарных препаратов получали только АСК, было достоверно больше пожилых ( $\geq 65$  лет), имеющих мерцательную аритмию, перенесших инсульт, а также больных с признаками сердечной недостаточности (класс Killip  $\geq$  II) при поступлении и с высоким риском по шкале GRACE. Часть из этих факторов могут показаться вполне объективными (например, наличие мерцательной аритмии, при которой многим больным показан варфарин, а очевидность его сочетания с ДАТ сомнительна). Другие же факторы можно объяснить общей тенденцией, которая свойственна не только в российской медицине, но существует и в других странах, – менее полноценного лечения больных высокого риска. Именно в этом причина того, что среди больных, оставшихся без ДАТ, достоверно меньше больных высокого риска.

Другим аспектом, связанным с недостаточным использованием ДАТ, являются немедицинские факторы. К таким факторам, ограничивающим применение ДАТ, относится в первую очередь относительно высокая стоимость Клопидогрела (не только оригинального, но и его дженериков). Она определяет не только затруднения при использовании Клопидогрела за время госпитализации, но также частую невозможность принимать его 12 месяцев после ОКС, как того требуют современные рекомендации. Новые препараты из группы блокаторов P2Y<sub>12</sub>, пришедшие на смену Клопидогрелу, к сожалению, также достаточно дорогостоящие, и пока еще рано надеяться на то, что они в полной мере смогут восполнить дефицит использования ДАТ в российских стационарах.



Отметим, что настоящий анализ не только описал частоту использования ДАТ при ОКСбпСТ, не только оценил ее динамику, не только выявил причины, по которым ДАТ используется недостаточно активно. Важно, что еще раз была продемонстрирована возможность практического использования данных, полученных в ходе проведения правильно организованных регистров ОКС.

### Заключение

1. При анализе данных регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 было показано, что частота использования ДАТ в стационарах, участвующих в регистрах, достоверно увеличилась от 2007–2008 гг. к 2009 г., но не увеличилась к 2010–2011 гг. и в среднем не превысила 50%.
2. Частота использования ДАТ у больных с ОКСбпСТ за время госпитализации увеличилась за годы проведения регистров в «неинвазивных», но не в «инвазивных» стационарах.
3. У больных с ОКСбпСТ в «неинвазивных» стационарах неиспользование ДАТ было связано с большей частотой смертельного исхода за время госпитализации.
4. Факторами, связанными с неиспользованием ДАТ при ОКСбпСТ за время госпитализации, оказались наличие любой формы мерцательной аритмии, перенесенного инсульта, а также возраст  $\geq 65$  лет, класс Killip  $\geq II$  и высокий риск по шкале GRACE.

### Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
2. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term. *Lancet* 2001; 358:527–533.
4. Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT. 3rd, et al. Early and sustained controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
5. Boersma E. Treatment of acute coronary syndromes in Europe – guidelines versus reality. Lessons of Euro Heart Survey. Gap between clinical practice and EHS guidelines for the management of non-ST-elevation ACS. Congress of Euro Society of Cardiology 2009.
6. Danchin N, Battler A, Brikhead J, et al. Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes snapshot 2009: Characteristics, management and in-hospital outcome of AMI people throughout EHS member countries. Congress of Euro Society of Cardiology 2010.
7. Бойцов СА, Довгалецкий ПЯ, Груднев ВА и соавт. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник* 2010, том V (XVII); № 1: 82–86.
8. Эрлих АД, Грацианский НА от имени участников регистра РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2009; 7: 4–12.
9. Эрлих АД, Грацианский НА и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*, 2010, № 7: 8–14.
10. Эрлих АД, Грацианский НА от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*, 2011; 12: 18–23.

# АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОГО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ – ШАГ НАВСТРЕЧУ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

О.В. Сироткина<sup>1,2</sup>, Т.В. Вавилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

<sup>2</sup> ФГБУ ПИЯФ им. Б.П. Константинова

Ингибирование тромбоцитарной агрегации является в настоящее время ключевым терапевтическим подходом в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии. Теоретически процесс агрегации тромбоцитов можно блокировать на различных уровнях, однако на практике широкое применение, наряду с Аспирином, нашли блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитов – Клопидогрел и другие препараты из класса тиенопиридинов [1]. Индивидуальный ответ на эту группу лекарств широко варьирует, определяя в ряде случаев клинический исход болезни [2, 3]. Необходимость поиска причин различной чувствительности к антиагрегантам препаратам и сложность в оценке состояния тромбоцитарного гемостаза определяют актуальность разработки новых подходов к анализу функциональной активности тромбоцитов и практического использования полученных результатов.

## Материалы и методы

Нами были проанализированы молекулярно-генетические и функциональные варианты активности тромбоцитов у 991 человека – больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) (стабильное течение), с острым коронарным синдромом, лиц, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе, и практически здоровых лиц. Характеристика больных и добровольцев, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

Таблица 1.

Характеристика больных, включенных в исследование, по группам

Группа обследованных лиц	Количество	Возраст (лет)
Мужчины, перенесшие инфаркт миокарда в возрасте до 45 лет	207	45±0,4
Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда после 45 лет	75	58±2
Больные со стабильной формой ИБС	280	61±9
Пациенты с острым коронарным синдромом	101	57±1
Добровольцы без сердечно-сосудистых заболеваний	328	40±1
Итого	991	

Все больные и добровольцы, не имевшие сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений в анамнезе, дали согласие на проведение как функциональных, так и генетических исследований.

В исследовании были использованы следующие лабораторные технологии: ПЦР с последующим рестрикционным анализом (определение генетических вариантов тромбоцитарных рецепторов, белков-мишеней и ферментов-метаболизаторов – Leu33Pro GPIIa, Ile843Ser GPIIb, C807 T GPIa, T13254 C GPVI, C-154 T GPVI, Thr145Met GPIbα, C18T P2Y12, G36T P2Y12, A1622G P2Y1, A-842G COX-1, A-293G CYP3A4, G6986A CYP3A5, G681A CYP2C19), ПЦР в реальном времени для определения экспрессии генов (измерение уровня матричной РНК GP IIIa, GP IIb, GP VI, P2Y12,

P2Y1 и P2X1), проточная цитометрия для определения количества рецепторов на мембране тромбоцитов (по величине средней интенсивности флуоресценции после окраски соответствующими антителами), спонтанная агрегация (лазерная агрегатометрия), АДФ- и коллаген-индуцированная агрегация (оптическая агрегатометрия), оригинальный метод оценки индуцированной тромбоцитарной активности на основе проточной цитометрии по изменению относительного количества рецепторов GP IIb- IIIa и уровня экспрессии P-селектина до и после индукции АДФ, рассчитанному по формулам 1 и 2 [4]:

$$K_1 = \frac{MFI^{АДФ+} - MFI^{АДФ-}}{MFI^{АДФ+}} \times 100\%, \quad (1)$$

где  $MFI^{АДФ+}$  – средняя интенсивность флуоресценции с антителами к GP IIb- IIIa после инкубации с индуктором;

$MFI^{АДФ-}$  – средняя интенсивность флуоресценции с антителами к GP IIb- IIIa в отсутствие индуктора.

$$K_2 = \frac{\%CD62P - PE^{АДФ+} - \%CD62P - PE^{АДФ-}}{\%CD62P - PE^{АДФ+}} \times 100\%, \quad (2)$$

где  $\%CD62P - PE^{АДФ+}$  – количество тромбоцитов, меченных антителами к P-селектину, после инкубации с индуктором;

$\%CD62P - PE^{АДФ-}$  – количество тромбоцитов, меченных антителами к P-селектину в отсутствие индуктора.

**Результаты и их обсуждение.** Клиническая и лабораторная практика показала, что до настоящего времени отсутствует какой-либо лабораторный тест, который с достаточной информативностью может указывать на сниженную чувствительность к антиагрегантам. Ведется поиск новых методов анализа функциональной активности тромбоцитов, а также остаточной реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии [5–7].

В результате проведенного нами исследования было показано, что генетические варианты рецепторов GP IIb- IIIa, P2Y12, GP VI и GP Ia- IIa, количество рецепторов GP IIb- IIIa,

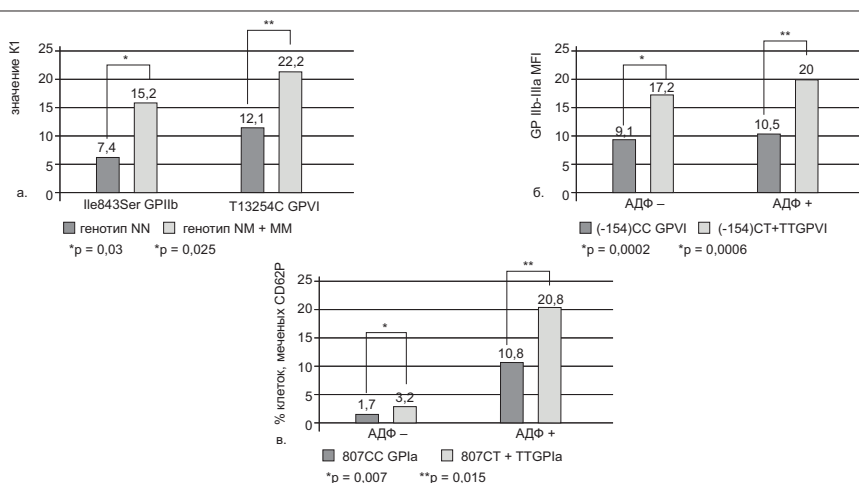


Рисунок 1. Зависимость функциональной активности тромбоцитов, измеренной методом проточной цитометрии, от генетических вариантов рецепторов GP IIb- IIIa, P2Y12, GP VI и GP Ia- IIa: а – значение параметра  $K_1$  в зависимости от Ile843Ser GPIIb и T13254C GPVI; б – количество рецепторов фибриногена GP IIb- IIIa до и после активации 10 мкМ АДФ в зависимости от C-154T GP VI; в – число клеток, экспрессирующих на поверхности P-селектин, до и после активации 10 мкМ АДФ в зависимости от C807T GP Ia

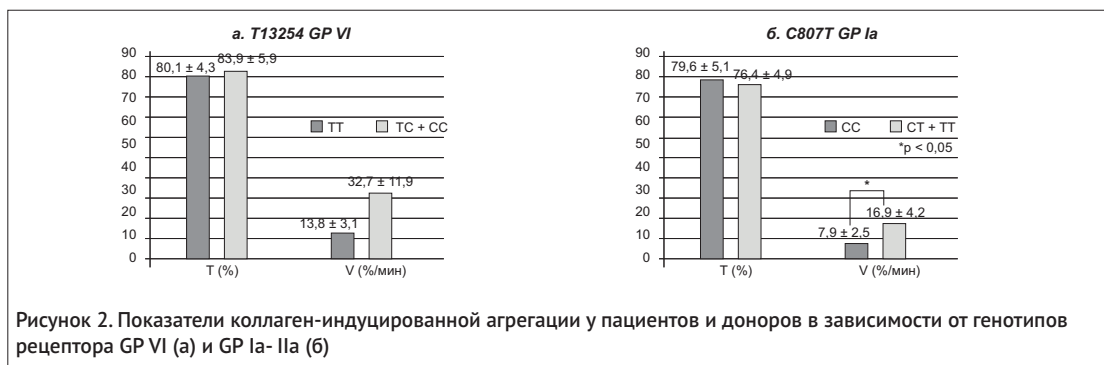


Таблица 2.

Параметры спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации у доноров с различными генотипами рецептора фибриногена GP IIb- IIIa

Исследуемые параметры	Leu33Pro GP IIIa		Ile843SerGP IIb	
	LeuLeu	ProPro+LeuPro	IleIle	IleSer+SerSer
R макс	1,26±0,06	1,80±0,24*	1,19±0,06	1,31±0,11
V макс (ΔR/мин)	0,59±0,09	0,62±0,10	0,69±0,15	0,62±0,18
T (%)	26,6±5,3	30,8±70,3	40,7±7,8	60,3±4,7**
V (%/мин)	31,7±3,4	47,3±6,3***	29,6±5,4	32,0±3,2

\*p = 0,03 между носителями LeuLeu и LeuPro+ProPro; \*\*p = 0,049 – IleSer+SerSer против IleIle; \*\*\*p=0,08 – ProPro+LeuPro против LeuLeu

Таблица 3.

Зависимость скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов от генотипов C18T и G36T гена P2Y12 у мужчин, перенесших ИМ, и в контрольной группе

Генотипы	V <sub>max</sub> , %/сек	
	ИМ	Контроль
CC18	1,01±0,08	1,10±0,09
CT18+TT18	0,84±0,05*	1,19±0,08
GG36	0,92±0,06	1,12±0,06
GT36+TT36	0,93±0,08	1,31±0,16**

\*p = 0,03 – по сравнению с CC18; \*\*p = 0,07 – по сравнению с GG36

Таблица 4.

Корреляция степени АДФ-индуцированной агрегации с количеством рецепторов фибриногена GP IIb- IIIa и АДФ-рецепторов P2Y12, P2Y1 и уровнем экспрессии соответствующих генов

Рецептор/ген	R	p
GP IIb- IIIa/мРНК GP IIb	0,37/0,31	0,01/0,03
P2Y12/мРНК P2Y12	0,44/0,38	0,009/0,003
P2Y1/мРНК P2Y1	0,39/0,33	0,02/0,005

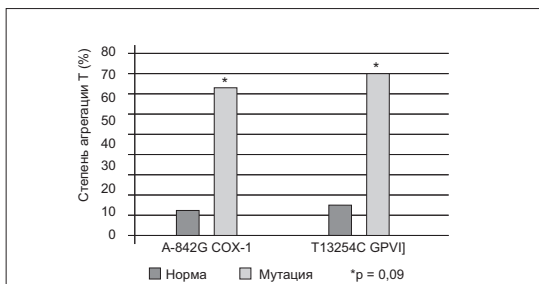


Рисунок 3. Изменение степени коллаген-индуцированной агрегации на 14-й день терапии Аспирином в зависимости от полиморфизмов генов GP VI и COX-1

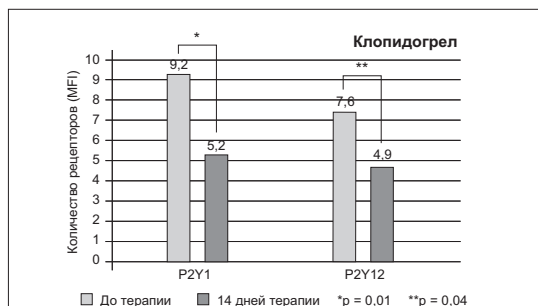


Рисунок 6. Изменение количества свободных АДФ-рецепторов P2Y1 и P2Y12 на 14-й день терапии Клопидогрелом

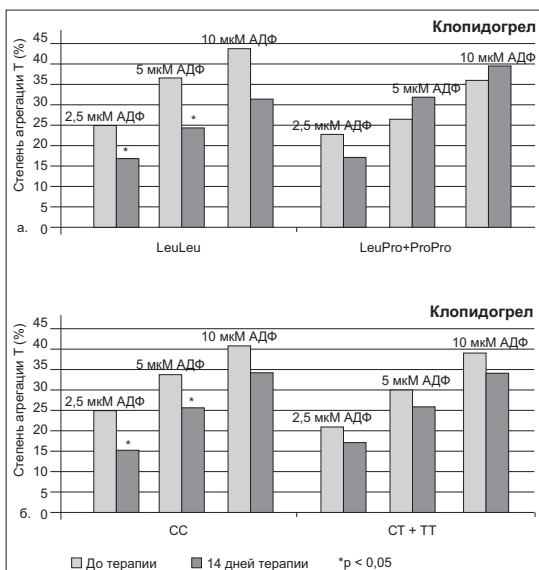


Рисунок 4. Зависимость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне терапии Клопидогрелом от Leu33Pro GP IIIa (а) и C18T P2Y12 (б)

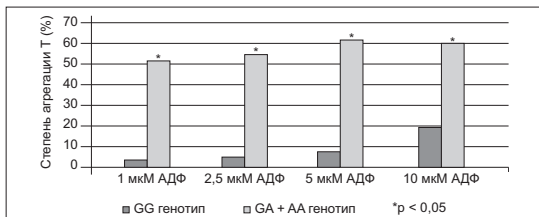


Рисунок 5. Изменение степени АДФ-индуцированной агрегации на 14-й день терапии Клопидогрелом в зависимости от полиморфизма G6986A CYP3A5

P2Y12 и P2Y1 и уровень экспрессии соответствующих генов определяют повышенную функциональную активность тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доноров без тромбоэмболической и сердечно-сосудистой патологии в анамнезе (рис. 1, 2, табл. 2–4).

Некоторые генетические варианты оказались значимыми для функционального ответа тромбоцитов на прием антиагрегантов. Модулирующее влияние на чувствительность к Аспирину оказывали полиморфизмы рецептора коллагена T13254C GP VI и циклооксигеназы I типа и A-842G COX-1 (рис. 3).

Ответ на терапию Клопидогрелом модулировался генетическими вариантами рецепторов к фибриногену, к АДФ, цитохрома CYP3A5 и количеством АДФ-рецепторов на поверхности тромбоцитов (рис. 4–6).

Таким образом, при индивидуализации лечения антиагрегантами необходимо учитывать генотип пациента, который может влиять на эффективность лекарственного средства.

Результаты исследований других авторов подтверждают наш тезис о необходимости проведения комплексного анализа. Так, Marcucci R. и соавт. показали, что только лабораторные тесты с использованием нескольких агонистов могут адекватно отразить состояние тромбоцитарного гемостаза и выявить высокую реактивность тромбоцитов на фоне терапии. Авторы отмечают, что анализ агрегации

тромбоцитов с одним индуктором не способен предсказать повторные сердечно-сосудистые осложнения [8].

Следует отметить, что до сих пор не сформулирован четкий алгоритм обследования пациентов с целью выявления факторов риска высокой реактивности тромбоцитов, в т.ч. генетических, и рекомендации по тактике антиагрегантной терапии, основывающихся на проведенных лабораторных исследованиях. Помимо трудностей лабораторного определения состояния «резистентности» к антиагрегантным препаратам, существует проблема преодоления низкой чувствительности к лекарственному средству, решить которую возможно только с позиций персонализированной медицины. Уже появились сообщения о снижении функциональной активности тромбоцитов, остающейся высокой при приеме Аспирина в дозировке

100 мг/день, путем увеличения дозы препарата до 325 мг/день [9], а также о возможном повышении дозы Клопидогрела или замене Клопидогрела на антагонисты АДФ-рецепторов последнего поколения (Прасургел, Элиногел, Тикагрелор), GP IIb- IIIa блокаторы, антагонисты рецепторов тромбина [10, 11].

Суммировав литературные данные и обобщив собственные результаты, мы сформировали алгоритм лабораторного молекулярно-генетического исследования для оценки функционального состояния тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и определения индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам (рис. 7).

Первичная оценка больного дает сведения о проводимой терапии: пациент либо не принимает никаких антиагрегантных препаратов, либо принимает Аспирин в стан-

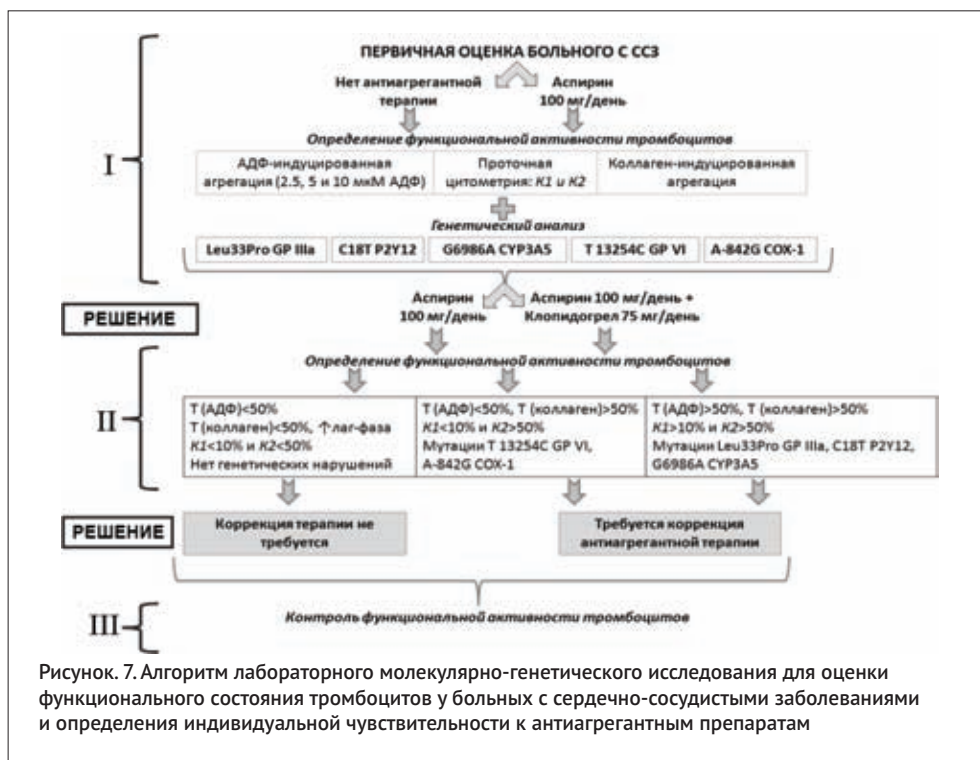


Рисунок 7. Алгоритм лабораторного молекулярно-генетического исследования для оценки функционального состояния тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и определения индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам

дартной дозе 100 мг/день. Первым шагом является анализ функциональной активности тромбоцитов с использованием нескольких подходов: АДФ-индуцированная агрегация при нескольких концентрациях индуктора (рекомендуемыми являются 2,5 мкМ, 5 мкМ и 10 мкМ АДФ), коллаген-индуцированная агрегация, исследования функциональной активности на проточном цитометре с расчетом параметров  $K_1$  и  $K_2$ . Одновременно проводится молекулярно-генетический анализ следующих полиморфизмов – Leu33Pro GPIIa, C18T P2Y12, T13254C GPVI, G6986A CYP3A5 и A-842G COX-1. По результатам исследований может быть принято первое клиническое решение – назначение или изменение антиагрегантной терапии.

Вторым шагом является следующее определение функциональной активности тромбоцитов не ранее чем через 7 дней скорректированной терапии.

Если у пациента отсутствуют генетические нарушения, а показатели функциональной активности тромбоцитов снизились по сравнению с исходной точкой и составляют менее 50% для степени АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации, с удлинением лаг-фазы коллаген-индуцированной агрегации, и менее 10 и 50% для показателей цитометрического анализа  $K_1$  и  $K_2$ , соответственно, можно сделать заключение об эффективном действии антиагрегантной терапии и продолжать прием назначенных лекарственных препаратов в стандартной дозировке в течение рекомендованного срока согласно диагнозу.

Сохраняющаяся высокая функциональная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии Клопидогрел (75 мг/день) + Аспирин (100 мг/день) по сравнению с исходной с показателями степени индуцированной агрегации тромбоцитов больше 50% для всех индукторов и параметрами  $K_1 > 10\%$  и  $K_2 > 50\%$ , особенно при детекции у данных пациентов генетических вариантов Leu33Pro GPIIa, C18T P2Y12 или G6986A CYP3A5, гово-

рит о развитии «клопидогрел-резистентности» и риске повторных сердечно-сосудистых событий. В таком случае следует пересмотреть тактику антиагрегантной терапии. В первую очередь может быть рекомендовано увеличение дозы Клопидогрела до 150 мг/день, доза Аспирина остается стандартной (100 мг/день). Если дальнейшее наблюдение за больным не покажет положительной динамики в снижении функциональной активности тромбоцитов, следует поставить вопрос о смене антиагрегантной терапии – второе клиническое решение.

В любом случае контроль за антиагрегантной терапией необходимо продолжать, особенно если была проведена коррекция дозы Аспирина и Клопидогрела, для предотвращения как состояний с сохраняющейся высокой активностью тромбоцитов (остается риск повторных сердечно-сосудистых заболеваний), так и геморрагических осложнений при чрезмерном подавлении тромбоцитарной функции. При выборе тактики антиагрегантной терапии особое внимание необходимо уделять соблюдению баланса между уменьшением риска развития сердечно-сосудистой патологии и одновременной минимизацией риска геморрагий, это положение согласуется с мнением других исследователей [12].

Таким образом, нами предложен алгоритм лабораторного обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающих антиагрегантную терапию, с учетом индивидуальной генетически детерминированной чувствительности к Клопидогрелу и Аспирину, с использованием современных молекулярных технологий.

## Литература

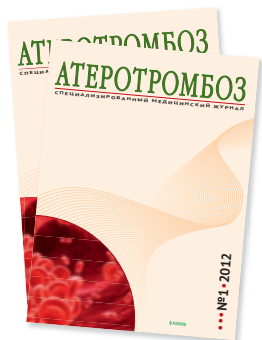
1. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007; 100: 1261–1275.
2. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N,

- Varon D, Hod H.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175.
3. *Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M.* CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008; 9 (9): 1251–1259.
4. *Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Ласковец А.Б., Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б., Вавилова Т.В.* Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинская иммунология* 2010; 12 (3): 213–218.
5. *Salles I, Broos K, Fontayne A, Szanto T, Ruan C, Nurdan AT, Vanboorelbeke K, Deckmyn H.* Development of a high-throughput ELISA assay for platelet function testing using platelet-rich plasma or whole blood. *Thromb Haemost* 2010; 104 (2): 392–401.
6. *Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Miranda M, Gori AM, Marcucci R, Giusti B, Balzi D, Prisco D, Abbate R.* Comparison of methods for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel by point-of-care tests on whole blood in high-risk patients. *Thromb Haemost* 2010; 104 (2): 287–292.
7. *Barragan P, Paganelli F, Camoin-Jau L, Bourguet N, Boulay-Moine D, Moulard M, Bonello L.* Validation of a novel ELISA-based VASP whole blood assay to measure P2Y<sub>12</sub>-ADP receptor activity. *Thromb Haemost* 2010; 104 (2): 410–411.
8. *Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, Buonamici P, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF.* High on-treatment platelet reactivity by more than one agonist predict 12-month follow-up cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients received coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010; 104 (2): 279–286.
9. *Brambilla M, Parolari A, Camera M, Colli S, Eligini S, Centenaro C, Anselmo A, Alamanni F, Tremoli E.* Effect of two doses of aspirin on thromboxane biosynthesis and platelet function in patients undergoing coronary surgery. *Thromb Haemost* 2010; 103: 516–524.
10. *Zurn CS, Geisler T, Gawaz M.* ADP-receptor blockade: a case for personalized pharmacotherapy? *Thromb Haemost* 2010; 103: 496–506.
11. *Barrero AE.* Platelet reactivity tests: why they are useful and which ones to use. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2010; 18 (18): 1–5.
12. *Merlini P.* New antiplatelet agents: why they are badly needed by the cardiologist. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2009–2010; 37 (Suppl.1): P17.





## ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2013 ГОД



Журнал «Атеротромбоз» основан в 2008 г. Национальным обществом по атеротромбозу.

Представляемая информация будет весомым подспорьем клиницистам, организаторам здравоохранения и сотрудникам фармацевтических фирм. Публикуемые материалы в журнале «Атеротромбоз» полезны и интересны научным работникам и могут быть использованы в преподавательской работе, для повышения квалификации и уровня знаний.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики.

Журнал распространяется **БЕСПЛАТНО** (2 номера журнала «Атеротромбоз» и 1 номер журнала «Медицинский совет. Кардиология») по подписке.

Вам нужно заполнить **ФОРМУ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ** внизу этой страницы и выслать заполненную форму в адрес редакции любым удобным для вас способом:

- по факсу: (495) 780-34-26
- по e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)
- по адресу: 105082, г. Москва, а/я 8, ООО «Ремедиум»



### ФОРМА ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Специальность \_\_\_\_\_

Место работы (наименование организации) \_\_\_\_\_

Адрес организации \_\_\_\_\_

Адрес доставки журнала \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_

Согласие на обработку и использование персональных данных \_\_\_\_\_

(подпись)