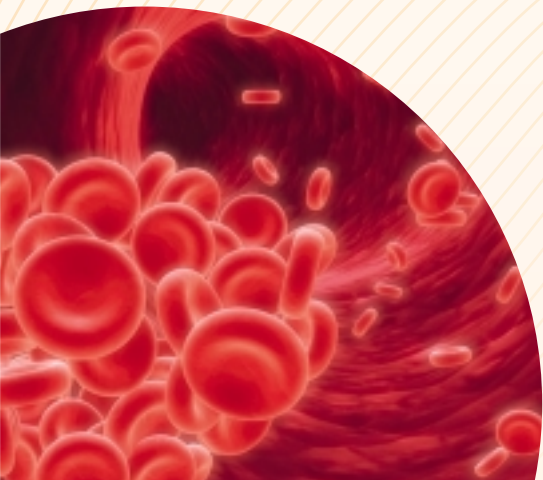


АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



2 ● 2014



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»**Главный редактор**

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Общественный редакционный совет:

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

А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор

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

В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор

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

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

В.А. Сулимов, д.м.н., профессор

З.А. Суслина, д.м.н., профессор, акад. РАН

С.В. Шалаев, д.м.н., профессор

Зам. гл. редактора

Е.П. Панченко, д.м.н., профессор,

И.С. Явелов, д.м.н.

Ответственный за выпуск:

И.Н. Дьяков, к.б.н., ООО «Ремедиум»

Дизайн, верстка

А.А. Воронков, И.И. Лазунова, ООО «Ремедиум»

Редакция: Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ физико-химической медицины
Тел.: (499) 261-43-45,
(499) 261-46-44, (499) 263-24-53
e-mail: n.gra@relcom.ru

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»
remedium@remedium.ru



ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»
Н.М. Ливенская, Е.В. Жарова, Ю.О. Калыгина,
reklama@remedium.ru
Тел./факс: (495) 780-34-25
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10

Адрес для корреспонденции
105082, Москва, а/я 8

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

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

Подписано в печать: 10.11.2014

Тираж: 12 000 экз.

ТРОМБОЗ. АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

Эффективность и безопасность длительной терапии Дабигатраном при фибрилляции предсердий 2

Е.П. Панченко

Безопасность антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий. Как обеспечить пациенту оптимальное лечение? 11

А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.Б. Яровая, А.Н. Сторожилова, И.А. Трубачева, В.Н. Серебрякова, В.С. Кавешников, Е.П. Панченко

Д-димер, фибриноген и уровень артериального давления. Анализ популяции взрослого населения Томска (исследование ЭССЕ-РФ) 19

А.Д. Эрлик

Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения 25

И.С. Явелов

Антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозов легочных артерий (лекция) 34

П.С. Лагуа, О.В. Каткова, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко

Значение остаточной реактивности тромбоцитов на терапии ацетилсалициловой кислотой у больных стабильной ИБС (результаты пятилетнего наблюдения) 43

О.О. Шахматова

Проблема внутривенных кровозлияний на фоне приема «новых» антикоагулянтов 58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Л. Комаров, Е.С. Москвонина, Н.М. Данилов, Т.Н. Веселова, Е.П. Панченко

Разбор клинического случая лечения пациентки с рецидивирующими венозными тромбозами осложненными и хронической посттромботической легочной гипертензией 70

А.Ю. Рычков, Н.Ю. Хорькова, Е.И. Ярославская

Ривароксабан при тромбозе левого предсердия у пациента с фибрилляцией предсердий при проведении катетерной абляции 82

АТЕРОСКЛЕРОЗ. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

А.В. Сусеков, З.Г. Лугинова

Американские рекомендации ACC/AHA 2013 по контролю дислипидемии: что нового и полезного они содержат для практического врача? (лекция) 86

«ЭХО» АТЕРОШКОЛ

Е.П. Панченко

Механизмы действия тикагрелора 94

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ» 104

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДАБИГАТРАНОМ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», Москва

В обзоре представлены результаты исследования RELY-ABLE, в котором были изучены возможности длительной терапии дабигатраном при фибрилляции предсердий. RELY-ABLE является продолжением исследования RE-LY, спланированного для сравнения двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) с варфарином у больных фибрилляцией предсердий с высоким риском инсульта. Согласно протоколу, участие в RELY-ABLE продолжили больные из RE-LY, получавшие дабигатран, поэтому в RELY-ABLE сравнили между собой эффективность и безопасность двух доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день). В целом частота ишемических, геморрагических и фатальных событий в RELY-ABLE оказалась вполне сопоставима с таковой в RE-LY. При сравнении двух доз дабигатрана в RELY-ABLE не выявлено существенных различий по частоте инсульта или уровню смертности, но отмечена более высокая частота больших кровотечений для дозы 150 мг. Таким образом, RELY-ABLE предоставляет дополнительную информацию об эффективности и безопасности длительной (в среднем 4,3 года) терапии дабигатраном в дозах 110 и 150 мг дважды в день у больных фибрилляцией предсердий. Также в обзоре представлены результаты обсервационного исследования Medicare, подтвердившего результаты RE-LY и RELY-ABLE в реальной клинической практике на более чем 130 тыс. больных фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, дабигатран, антикоагулянтная терапия

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным в клинической практике нарушением сердечного ритма, при котором существенно возрастает риск развития тромбоэмболических осложнений, главным образом ишемического инсульта, имеющего, как правило, кардиоэмболическое происхождение [1].

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений обычно используют антитромботические препараты, которые ингибируют активацию либо тромбоцитов, либо кас-

када коагуляции [2]. До недавнего времени самыми эффективными антитромботическими средствами при ФП считались антагонисты витамина К, в частности варфарин. Эффективность варфарина в первичной профилактике инсульта убедительно продемонстрировали исследования AFASAK-1, SPAF-1, BAATAF, CAFA, SPINAF и EAFT, выполненные более 20 лет назад. Метаанализ этих 6 исследований, включивший 2 900 больных ФП, обнаружил снижение относительного риска (ОР) инсульта на 61% у принимавших варфарин [3]. Несмотря на высокую

эффективность, длительная терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей, таких как необходимость подбора индивидуальной дозы, «узкое» терапевтическое окно, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия, потребность в регулярном лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции, а также риск серьезных кровотечений. Указанные особенности несколько ограничивают рутинное использование варфарина и стимулируют исследователей и фармацевтические компании к поиску новых антикоагулянтов, лишенных данных недостатков. Одним из новых пероральных антикоагулянтов, появившихся на фармацевтическом рынке в последние годы, является прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат.

Дабигатрана этексилат (далее для удобства будем называть его дабигатран) представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана, не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12–17 ч и выводится из организма почками [4]. В отличие от варфарина дабигатран назначают в фиксированных дозах без лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции, что более удобно и менее обременительно и для врачей, и для пациентов.

Впервые возможности применения дабигатрана у больных ФП были изучены в исследовании RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy), результаты которого опубликованы в 2009 г. [5]. Это было рандомизированное исследование, спланированное для сравнения двух фиксированных доз дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), назначаемых слепым методом, с варфарином, который назначали открыто, у больных ФП с высоким

риском инсульта ($n = 18\ 113$). В исследование включили пациентов старше 18 лет с наличием пароксизмальной, персистирующей или постоянной формы ФП и как минимум одного фактора риска сосудистых осложнений (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, фракция выброса левого желудочка менее 40%, симптомы хронической сердечной недостаточности в рамках II–IV функционального класса по NYHA в предшествующие 6 мес., возраст старше 75 лет или 65–74 года в сочетании с одним из следующих заболеваний: сахарным диабетом, артериальной гипертонией или ишемической болезнью сердца). Критериями исключения служили тяжелое клапанное поражение сердца; любой инсульт в предшествующие 14 сут. или тяжелый инсульт в течение 6 мес. до включения в исследование; заболевания и состояния, повышающие риск кровотечений; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; активное заболевание печени; беременность.

Медиана продолжительности наблюдения составила 2 года. Всего за время наблюдения из исследования выбыли 20 человек. Прием исследуемого препарата досрочно прекратили 20,7% больных в группе дабигатрана 110 мг, 21,2% — в группе дабигатрана 150 мг и 16,6% — в группе варфарина. У получавших варфарин значения международного нормализованного отношения соответствовали целевому диапазону (2,0–3,0) 64% времени.

Результаты RE-LY свидетельствовали о том, что обе дозы дабигатрана были не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин [ОР 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,82; $p < 0,001$], а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; $p = 0,34$). Ежегодная частота больших кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% — в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,8; 95% ДИ 0,69–0,93;

$p = 0,003$) и 3,11% — в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07; $p = 0,31$). Кроме того, обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта. Однако, несмотря на более низкий риск геморрагических осложнений в целом, по сравнению с варфарином у принимавших дабигатран чаще возникали желудочно-кишечные кровотечения, а также диспепсические расстройства. Вероятной причиной данных осложнений может быть наличие в составе капсул с дабигатраном винной кислоты, которую добавляют для улучшения всасывания дабигатрана на фоне низкого pH желудка.

Дабигатран стал первым из новых пероральных антикоагулянтов, одобренных для широкого использования у больных ФП в более чем 100 странах. Поскольку полученные в исследовании RE-LY результаты свидетельствовали о некоторых преимуществах дабигатрана над варфарином, закономерно возник вопрос о том, будет ли продление терапии дабигатраном на более долгий срок столь же эффективным и безопасным, сохранит ли препарат свои преимущества при длительном применении. Клинические испытания дабигатрана были продолжены.

Исследование RELY-ABLE (The Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) было спланировано как продолжение RE-LY для получения дополнительной информации об эффективности и безопасности терапии дабигатраном, продленной в среднем еще на 2,3 года, у больных ФП, принимавших дабигатран в течение 2 лет в исследовании RE-LY [6]. В нем приняли участие 598 медицинских центров из 35 стран. Большинство участников исследования проживали в Северной Америке (38%) и Западной Европе (33%), 12% — в Азии, 11% — в Центральной Европе, 6% — в Австралии и Израиле, 1% — в Бразилии.

Пациенты имели право на включение в RELY-ABLE, если они участвовали в RE-LY, были рандомизированы к приему дабигатрана и не прекращали лечение во время заключительного визита в RE-LY. Критерии исключения, пересмотренные во время регистрации пациентов для участия в RELY-ABLE, дополнительно включали другие (кроме ФП) показания для назначения антикоагулянтов, планируемую абляцию устья легочных вен или другое хирургическое вмешательство в связи с ФП, документированную язвенную болезнь желудка или 12-перстной кишки в течение 30 дней перед началом антикоагулянтной терапии, анемию (содержание гемоглобина менее 100 г/л), тромбоцитопению (количество тромбоцитов менее 100×10^9 /л). После регистрации в исследование RELY-ABLE пациенты продолжали принимать ту же самую дозу дабигатрана (назначенного двойным слепым методом), которую они получали в RE-LY. Пациенты, рандомизированные к приему варфарина в исследовании RE-LY, не имели права участвовать в RELY-ABLE.

Заключительные визиты в исследовании RE-LY состоялись в период между 15 декабря 2008 г. и 15 марта 2009 г. Исследование RELY-ABLE было спланировано таким образом, чтобы пациенты могли начать участвовать в нем сразу после заключительного визита в RE-LY, не прекращая прием дабигатрана. Однако протокол RELY-ABLE допускал временное прекращение приема дабигатрана на срок максимум до 8 нед. после заключительного визита в RE-LY, в течение этого времени была возможна терапия другими антикоагулянтами. Контрольные визиты в RELY-ABLE осуществляли через 4, 8, 13, 18 и 23 мес. Заключительный визит происходил спустя 28 мес. после регистрации в исследовании.

Конечные точки эффективности в исследовании RELY-ABLE были аналогичны таковым в RE-LY: инсульт (ишемический или геморрагический), системные эмболии, инфаркт миокарда,

ТАБЛИЦА 1. Распределение больных ФП в исследованиях RE-LY и RELY-ABLE

Критерий	Дабигатран 150 мг	Дабигатран 110 мг
Рандомизированы к приему дабигатрана в RE-LY	6 076	6 015
Полностью завершили участие в RE-LY и продолжили прием дабигатрана	4 519	4 492
Зарегистрированы в RELY-ABLE	2 937	2 914

тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая и общая смертность. Конечные точки безопасности включали большое, жизнеугрожающее и малое кровотечения, а также тромбоз глубоких вен. Чистый клинический эффект определяли как суммарную частоту инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, смерти или большого кровотечения. Большим кровотечением считали кровотечение, сопровождавшееся снижением уровня гемоглобина по крайней мере на 20 г/л или потребовавшее переливания как минимум 2 порций крови, а также симптомное кровотечение с вовлечением жизненно важных органов. Кровотечение классифицировали как жизнеугрожающее, если оно соответствовало какому-либо из следующих критериев: фатальное; симптомное внутричерепное; снижение уровня гемоглобина более чем на 50 г/л; потребность в переливании более 4 порций крови или хирургическом вмешательстве; необходимость внутривенной инотропной поддержки в связи с гипотонией. Малым считали любое другое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого.

В *таблице 1* представлено распределение пациентов, рандомизированных к приему дабигатрана в RE-LY и продолживших участие в RELY-ABLE. Среди участников исследования 403 человека (13,8%) в группе дабигатрана 110 мг и

429 (14,6%) в группе дабигатрана 150 мг досрочно прекратили прием дабигатрана (до заключительного 28-месячного визита). Средняя продолжительность наблюдения в RELY-ABLE составила 2,3 года. Максимальная длительность лечения дабигатраном (от начала RE-LY до 28-месячного визита в RELY-ABLE) была 5,5 года. За время участия в RELY-ABLE временно прекращали прием препарата 1 244 человека (43%) в группе дабигатрана 110 мг и 1 294 (44%) — в группе дабигатрана 150 мг. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были хирургические вмешательства и госпитализация в стационар (48 и 18% случаев соответственно).

Основные клинические характеристики пациентов — участников RE-LY, продолживших участие в RELY-ABLE, в целом были схожи с таковыми больных из RE-LY, не участвовавших в RELY-ABLE, но между ними были некоторые существенные различия (*табл. 2*). Среди больных, продолживших участие в RELY-ABLE, оказалось больше мужчин; чаще регистрировалась пароксизмальная, а не постоянная форма ФП; реже встречалась хроническая сердечная недостаточность. Сравнение подгрупп больных из RE-LY, продолживших и не продолживших участие в RELY-ABLE, по дозе дабигатрана не обнаружило между ними значимых различий по основным характеристикам, за исключением частоты встречаемости артериальной гипертонии. У пациентов, зарегистрированных для участия в RELY-ABLE, предполагалась меньшая вероятность развития неблагоприятных событий в RELY-ABLE по сравнению с участниками RE-LY, не отобранными для RELY-ABLE.

В исследовании RELY-ABLE (*табл. 3*) ежегодная частота инсульта или системных эмболий составила 1,46% и 1,60% в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69–1,20). Ежегодная частота ишемического инсульта (включая инсульт неуточненного генеза) составляла 1,15 и 1,24% в группах дабига-

ТАБЛИЦА 2. Основные характеристики больных ФП и клинические исходы в исследовании RE-LY

Критерий	Пациенты из RE-LY, не участвовавшие в RELY-ABLE		Пациенты из RE-LY, зарегистрированные в RELY-ABLE		p	
	150 мг n = 3 139	110 мг n = 3 101	150 мг n = 2 937	110 мг n = 2 914	Не участвовавшие против зарегистрированных	110 против 150 мг
Возраст, годы, M (SD)	72 (9)	72 (9)	71 (8)	71 (8)	0,001	0,55
Систолическое АД, мм рт. ст., M (SD)	131 (18)	131 (18)	131 (18)	131 (18)	0,20	0,46
ЧСС, уд/мин, M (SD)	74 (15)	75 (15)	73 (15)	73 (15)	<0,001	0,08
Мужской пол, n (%)	1 929 (62)	1 951 (63)	1 911 (65)	1 914 (66)	0,03	0,64
Длительность ФП более 2 лет, n (%)	1 503 (48)	1 463 (47)	1 373 (47)	1 380 (47)	0,89	0,47
Персистирующая ФП, n (%)	1 004 (32)	1 017 (33)	905 (31)	933 (32)	0,52	0,81
Пароксизмальная ФП, n (%)	912 (29)	905 (29)	1 066 (36)	1 024 (35)	<0,001	0,47
Постоянная ФП, n (%)	1 222 (39)	1 177 (38)	966 (33)	955 (33)	<0,001	0,64
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	611 (20)	614 (20)	622 (21)	581 (20)	0,89	0,28
Терапия АВК в анамнезе, n (%)	1 524 (49)	1 475 (48)	1 525 (52)	1 536 (53)	<0,001	0,33
Артериальная гипертония, n (%)	2 505 (80)	2 417 (78)	2290 (78)	2 321 (80)	0,11	0,02
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	551 (18)	542 (18)	478 (16)	466 (16)	0,12	0,87
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1 121 (36)	1147 (37)	813 (28)	790 (27)	<0,001	0,29
Сахарный диабет, n (%)	765 (24)	734 (24)	637 (22)	675 (23)	0,64	0,15
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	878 (28)	868 (28)	832 (28)	793 (27)	0,50	0,49
CHA2S2, баллы, M (SD)	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	<0,001	0,32
Терапия бета-блокаторами, n (%)	1 892 (60)	1 853 (60)	1 980 (67)	1 931 (66)	<0,001	0,68
Терапия статинами, n (%)	1 293 (41)	1 292 (42)	1 374 (47)	1 406 (48)	<0,001	0,60
Терапия ИАПФ, n (%)	2 118 (68)	2043 (66)	1 935 (66)	1 944 (67)	0,52	0,16
Неблагоприятные события в RE-LY						
Большие кровотечения, n (частота/год)	309 (5,3)	251 (4,3)	91 (1,5)	91 (1,5)	<0,001	0,21
Инсульт, n (частота/год)	106 (1,8)	140 (2,4)	17 (0,3)	31 (0,5)	<0,001	0,33
Инфаркт миокарда, n (частота/год)	67 (1,1)	60 (1,0)	22 (0,3)	28 (0,5)	<0,001	0,29
<p>Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФП — фибрилляция предсердий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; АВК — антагонисты витамина К; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.</p>						

трана 150 и 110 мг соответственно (ОР 0,92; 95% ДИ 0,67–1,27). Частота геморрагического инсульта была практически одинаковой в обеих группах и довольно низкой — 0,13 и 0,14% в год в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно. Ежегодная частота инфаркта миокарда

также была невысокой и подобной между этими двумя группами — 0,69% и 0,72%.

Ежегодная частота больших кровотечений (табл. 4) была 3,74 и 2,99% в группах дабигатрана 150 и 110 мг соответственно (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53). Частота больших желудочно-ки-

ТАБЛИЦА 3. Частота неблагоприятных сосудистых событий и госпитализаций в исследовании RELY-ABLE

Показание	150 мг н (%/год)	110 мг н (%/год)	ОР (150 против 110 мг)	95% ДИ
Инсульт или системные эмболии	93 (1,46)	102 (1,60)	0,91	0,69–1,20
Все инсульты	79 (1,24)	88 (1,38)	0,89	0,66–1,21
Ишемический или неуточненный инсульт	73 (1,15)	79 (1,24)	0,92	0,67–1,27
Геморрагический инсульт	8 (0,13)	9 (0,14)	0,89	0,34–2,30
Инфаркт миокарда	44 (0,69)	46 (0,72)	0,96	0,63–1,45
Тромбоземболия легочной артерии	8 (0,13)	7 (0,11)	1,14	0,41–3,15
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистым заболеванием	634 (9,96)	619 (9,74)	1,03	0,92–1,15
Любая госпитализация	1 204 (18,9)	1 170 (18,4)	1,04	0,96–1,12

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

шечных кровотечений была подобной между двумя группами — 1,54 и 1,56% в год для дабигатрана 150 и 110 мг соответственно. Уровень смертности был практически одинаковым для двух доз дабигатрана (3,10 и 3,02% в год для 110 и 150 мг соответственно) с относительным ри-

ском, очень близким к единице (ОР 0,97). Серьезные побочные эффекты имели место у 1 067 (36,3%) и 982 (33,7%) пациентов, получавших дабигатран 150 и 110 мг соответственно. О диспепсических расстройствах сообщил 141 (4,8%) человек в группе дабигатрана 110 мг и 156

ТАБЛИЦА 4. Геморрагические осложнения и чистый клинический эффект в исследовании RELY-ABLE

Критерий	150 мг н (%/год)	110 мг н (%/год)	ОР (150 против 110 мг)	95% ДИ
Большие кровотечения:	238 (3,74)	190 (2,99)	1,26	1,04–1,53
жизнеугрожающее	114 (1,79)	100 (1,57)	1,14	0,87–1,49
желудочно-кишечное	98 (1,54)	99 (1,56)	0,99	0,75–1,31
внутричерепное	21 (0,33)	16 (0,25)	1,31	0,68–2,51
внечерепное	218 (3,43)	179 (2,82)	1,23	1,01–1,49
фатальное	15 (0,24)	16 (0,25)	0,94	0,46–1,89
Малые кровотечения	617 (9,70)	521 (8,19)	1,21	1,07–1,36
Чистый клинический эффект				
Общая смертность	192 (3,02)	197 (3,10)	0,97	0,80–1,19
Сосудистая смертность	106 (1,67)	103 (1,62)	1,03	0,78–1,35
Инвалидизирующий инсульт	288 (4,53)	283 (4,45)	1,02	0,86–1,20
Жизнеугрожающее кровотечение или смерть, инсульт, системные эмболии, инфаркт миокарда, тромбоземболия легочной артерии, большое кровотечение или смерть	468 (7,36)	438 (6,89)	1,07	0,94–1,22

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

(5,3%) — в группе дабигатрана 150 мг. Повышение уровней аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня общего билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы было отмечено у 4 и 1 пациента, получающих дабигатран 110 и 150 мг соответственно.

Таким образом, для обеих дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день) частота ишемических, геморрагических и фатальных событий, которые произошли в течение дополнительного периода наблюдения продолжительностью в среднем 2,3 года, была вполне сопоставима с таковой в RE-LY. Общая длительность наблюдения в RE-LY и RELY-ABLE у больных, получавших дабигатран, составила в среднем 4,3 года; у некоторых пациентов она достигала 5,5 года. Важно отметить, что частота геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния, имевших место в течение этого периода времени, оказалась достаточно низкой. В недавно опубликованном регистре [7] сообщается, что частота внутричерепных кровотечений на фоне терапии дабигатраном составляет 0,3% в год, что соответствует данным, полученным в RE-LY и RELY-ABLE для дозы дабигатрана 150 мг дважды в день.

Эффективность и безопасность дабигатрана в исследованиях RE-LY и RELY-ABLE оказались похожими. Ежегодная частота инсульта или системных эмболий в группах дабигатрана 150 и 110 мг составила соответственно 1,11 и 1,54% в RE-LY; 1,46 и 1,60% — в RELY-ABLE. Частота больших кровотечений в группах дабигатрана 150 и 110 мг составила 3,32 и 2,87% в год в RE-LY; 3,74 и 2,99% в год — в RELY-ABLE. Частота геморрагического инсульта и инфаркта миокарда в RELY-ABLE была очень низкой (менее 0,14% в год и менее 0,71% в год соответственно) и практически такой же, как в RE-LY. В исследовании RE-LY было выявлено, что доза дабигатрана 150

мг в большей степени снижала риск ишемического (или неуточненного генеза) инсульта по сравнению с дозой 110 мг (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54–0,88; $p = 0,002$), но с тенденцией к увеличению риска больших кровотечений (ОР 1,16; 95% ДИ 1,00–1,34; $p = 0,04$). Уровень смертности (ОР 0,97; 95% ДИ 0,85–1,11; $p = 0,66$) и частота развития геморрагического инсульта также были практически одинаковыми для обеих доз дабигатрана. В RELY-ABLE преимущество более высокой дозы дабигатрана по отношению к дозе 110 мг в плане профилактики ишемического инсульта оказалось незначительным (ОР 0,92; 95% ДИ 0,67–1,27). При этом для дозы дабигатрана 150 мг был отмечен более высокий риск большого кровотечения по сравнению с дозой 110 мг (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53). Различий по уровню смертности между двумя дозами дабигатрана не было выявлено ни в RE-LY, ни в RELY-ABLE. Аналогично анализ чистого клинического эффекта, определяемого как комбинация всех ишемических, геморрагических и фатальных событий, для двух доз дабигатрана (150 против 110 мг) обнаружил близкие величины относительного риска в RE-LY и RELY-ABLE (ОР 0,97; 95% ДИ 0,88–1,07 и ОР 1,07; 95% ДИ 0,94–1,22 соответственно).

Исследование RELY-ABLE имело некоторые ограничения. Так, только половина пациентов — участников RE-LY, принимавших дабигатран, была отобрана для участия в RELY-ABLE (тем не менее исследователям удалось сформировать практически равные по численности группы для каждой дозы дабигатрана). Многие больные не имели права продолжить участие из-за прекращения приема дабигатрана в RE-LY (напомним, что примерно пятая часть обследуемых досрочно прекратила лечение). Участие в RELY-ABLE продолжили пациенты с более низким риском осложнений, чем больные, не имевшие права на участие. Это обусловлено тем, что во время участия в RE-LY у пациентов с более вы-

соким риском осложнений чаще происходили неблагоприятные события, следствием которых мог быть летальный исход или прекращение лечения по тем или иным причинам, что, естественно, делало невозможным их дальнейшее участие в RELY-ABLE. У пациентов из RE-LY, продолживших участие в RELY-ABLE, частота неблагоприятных событий в период участия в RE-LY была меньше, поэтому исследователи вполне обоснованно прогнозировали у данных больных меньшую частоту событий и в RELY-ABLE, но их предположения не подтвердились. В отличие от RE-LY, протокол RELY-ABLE был менее строгим и не требовал обязательного документированного подтверждения и последующей проверки каждого неблагоприятного события, возможно, именно поэтому частота инсульта, системных эмболий и больших кровотечений оказалась немного выше, чем в RE-LY. Другой возможной причиной небольшого повышения частоты неблагоприятных событий исследователи считают увеличение возраста больных, поскольку в обоих исследованиях участвовали одни и те же пациенты, которые за время их проведения стали старше на 4 года. Также нужно отметить, что в RE-LY анализ полученных данных осуществляли по «намерению лечить», а в RELY-ABLE этого условия не придерживались.

Неоспоримыми преимуществами RELY-ABLE является длительный (более 4 лет) срок терапии дабигатраном, сохранение двойного слепого дизайна исследования, сравнительный анализ двух доз препарата. Среди новых пероральных антикоагулянтов, разрешенных к применению у больных ФП в нашей стране (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), возможности столь продолжительного лечения на сегодняшний день изучены только у дабигатрана. В исследованиях ROCKET AF [8] с ривароксабаном и ARISTOTLE [9] с апиксабаном медиана продолжительности лечения антикоагулянтами составила 707 дней и 1,8 года соответственно.

Таким образом, исследование RELY-ABLE предоставляет дополнительную информацию об эффективности и безопасности длительной (в среднем 4,3 года) терапии дабигатраном в дозах 110 и 150 мг дважды в день у больных ФП. В течение дополнительных 2,3 лет терапии частота неблагоприятных событий была практически такой же, как и в RE-LY. При сравнении двух доз дабигатрана в RELY-ABLE не выявлено существенных различий по частоте инсульта или уровню смертности, но отмечена более высокая частота больших кровотечений для дозы дабигатрана 150 мг. Однако при анализе чистого клинического эффекта, определяемого как комбинация всех ишемических, геморрагических и фатальных событий, различий между дозами дабигатрана не обнаружено. Полученные результаты представляют собой ценный клинический опыт по длительному (свыше 4 лет) применению дабигатрана у больных ФП, расширяют наши представления о возможностях использования дабигатрана при данном заболевании и, несомненно, будут очень полезны практическим врачам.

Важно отметить, что результаты RE-LY и RELY-ABLE были подтверждены в реальной клинической практике на огромном количестве пациентов с ФП. Имеются данные, что в США за период с октября 2010 г. по декабрь 2013 г. дабигатран был назначен 934 тыс. пациентов, при этом было выписано приблизительно 6,2 млн рецептов на дабигатран [10]. Совсем недавно американское агентство FDA (Food and Drug Administration) проанализировало результаты обсервационного когортного исследования, в которое были включены амбулаторные пациенты с ФП, имеющие право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare [11]. Была проанализирована информация о более чем 134 тыс. больных, ранее не принимавших антикоагулянты, в возрасте старше 65 лет, у которых диагноз ФП был

ТАБЛИЦА 5. Частота неблагоприятных исходов у больных ФП, принимавших дабигатран и варфарин, в исследовании Medicare (по данным за 2010–2012 гг.)

Исход	Частота событий на 1 000 пациенто-лет		ОР (95% ДИ)*
	Дабигатран	Варфарин	
Ишемический инсульт	11,3	13,9 0,80	(0,67–0,96)
Внутричерепное кровоизлияние	3,3	9,6	0,34 (0,26–0,46)
Большое желудочно-кишечное кровотечение	34,2	26,5	1,28 (1,14–1,44)
Острый инфаркт миокарда	15,7	16,9	0,92 (0,78–1,08)
Смертность	32,6	37,8	0,86 (0,77–0,96)

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

* Группа варфарина является референсной.

установлен в пределах 6 месяцев до первого получения препарата (варфарина или дабигатрана). Результаты исследования показали, что по сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась с меньшим риском развития ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смертельных исходов, но с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (табл. 5). Риск инфаркта миокарда у принимавших дабигатран

и варфарин был практически одинаковым. Пока полученные в Medicare результаты доступны на официальном сайте FDA, но уже запланирована их публикация в печати. Таким образом, результаты Medicare в основном совпадают с таковыми RE-LY и RELY-ABLE и подтверждают высокую эффективность и безопасность дабигатрана у больных ФП в условиях реальной клинической практики.



ИСТОЧНИКИ

- Fuster V, Ryden LE, Cannon DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation — Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Committee for Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) [published correction appears in *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50: 562]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48: 854–906.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146: 857–867.
- Albers GW, Sherman DG, Gress DR. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann. Neurol.*, 1991, 30: 511–518.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb. Haemost.*, 2010, 103: 1116–1127.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1139–1151.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*, 2013, 128: 237–243.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EE. Dabigatran and post-marketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368: 1272–1274.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365: 883–891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365: 981–992.
- IMS, National Prescription Audit (NPA) and IMS, Vector One®: Total Patient Tracker (TPT) Databases. October 2010–December 2013. Extracted February 2014.
- FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. КАК ОБЕСПЕЧИТЬ ПАЦИЕНТУ ОПТИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

В наши дни уже никто не обсуждает вопрос, касающийся необходимости антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), ее эффективность хорошо доказана и зафиксирована во всех рекомендациях, посвященных лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Наиболее актуальным остается вопрос безопасности длительного антикоагулянтного лечения, особенно в связи с появлением четырех новых пероральных антикоагулянтов. Хорошо известно, что кровотечения ухудшают исходы антитромботической терапии, это убедительно показано на больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, новые пероральные антикоагулянты, апиксабан

На сегодняшний день известно о 7 вариантах антитромботической терапии, которые изучали с целью профилактики инсульта у больных ФП. К ним относят антиагрегант аспирин и комбинацию аспирина и клопидогрела, а также антагонист витамина К варфарин и четыре новых пероральных антикоагулянта (НПАКГ): дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Накоплено достаточно доказательств того, что антикоагулянты имеют преимущества перед дезагрегантами, и нишу последних занимают лишь пациенты, которые в силу различных обстоятельств не могут или не хотят принимать антикоагулянты. Исследования, проведенные с АВК в последние годы, показали отчетливую тенденцию к снижению внутричерепных кровотечений у пожилых пациентов (не более 0,1 до 0,6%). Это может быть следствием как сни-

жения интенсивности антикоагуляции (целевые значения МНО 2,0–3,0), использования показателя МНО для подбора дозы АВК, так и улучшения контроля за артериальным давлением. Принципиально важным результатом исследований последних являются результаты, свидетельствующие в пользу одинакового риска крупных кровотечений при лечении аспирином и АВК, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, сильно преувеличена и опасность травматизации вследствие падений пациентов как фактора риска кровотечений. Подсчитано, что пациенту необходимо падать более 300 раз в году, чтобы риск внутричерепного кровотечения перевесил пользу от АВК в профилактике инсульта.

Что же известно о частоте крупных кровотечений у больных ФП, принимающих различные антитромботические препараты? По ре-

зультатам исследований AVERROES и ACTIVE-А частота крупных кровотечений у больных, получавших аспирин, составила 1,2 и 1,3% соответственно. Присоединение клопидогрела к аспирину в исследовании ACTIVE-W увеличивало частоту кровотечений до 2,0%. Результаты многочисленных исследований с варфарином и их метаанализы указывают на частоту кровотечений, равную 1,5–3,0%. Частота кровотечений возрастает при многокомпонентной антитромботической терапии. Результаты одного из последних регистров (UKGPRD), включившего 70 760 больных с впервые диагностированной ФП в период 1993–2008 гг., свидетельствуют, что в течение периода наблюдения у 10 850 больных случились кровотечения. Частота кровотечений в регистре UKGPRD в зависимости от варианта проводимой антитромботической терапии представлена в *таблице 1*. Как видно из данных, представленных в таблице, риск кровотечений на фоне одного антиагреганта увеличивается примерно в 1,5 раза. Назначение варфарина увеличивает относительный риск (ОР) кровотечений в 2 раза. Сочетание варфарина с одним антитромботи-

тарным препаратом увеличивает ОР в 2,7 раза, а тройная антитромботическая терапия, включающая варфарин, аспирин и клопидогрел, — почти в 4 раза.

По результатам 5-летнего проспективного наблюдения за 122 пациентами с ФП, наблюдающимися в Лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А. Л. Мясникова в связи с приемом варфарина, частота всех кровотечений составила 12,6% в год, из них больших 1,6% в год, малых 10,8% в год. Результаты нашего наблюдения и многие другие исследования показали, что наиболее угрожаемым периодом в отношении риска кровотечений является начало лечения варфарином. Кроме того, как это ни кажется парадоксальным, но кровотечения чаще случаются у пациентов, нуждающихся в малой поддерживающей дозе варфарина. Данное положение подтверждают результаты наблюдения за пациентами в нашей клинике, проводимого Е. С. Кропачёвой. Были сопоставлены частота кровотечений за 6 мес. и величина терапевтической дозы варфарина у 100 больных ФП. Оказалось, что частота кровотечений у 55 больных с величиной поддерживающей дозы варфарина в пределах 1,3–5,6 мг составила 17% против 5% у 45 пациентов с величиной поддерживающей дозы от 5,6 до 10 мг.

Исследованиями последних лет установлено, что доза варфарина генетически детерминирована. Носительство полиморфизмов в гене цитохрома P4502C9 (CYP2C9), отвечающего за фармакокинетику варфарина, снижает метаболизм варфарина, и их носителям требуется меньшая доза варфарина. Эпоксид-редуктаза витамина К (VKORC1) является молекулой-мишенью для АВК, она кодирует регенерацию витамина К, а носительство полиморфизмов генов, кодирующих ее промоторную зону, снижает синтез эпоксид-редуктазы витамина К. По данным российского исследования «Варфа-

ТАБЛИЦА 1. Относительный риск кровотечений на фоне антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий. Результаты регистра UKGPRD

Антитромботическая терапия	ОР 95%	ДИ
Варфарин	2,08	1,95—2,23
Клопидогрел	1,57	1,37—1,81
Аспирин	1,25	1,17—1,34
Аспирин+клопидогрел	1,68	1,44—1,97
Варфарин+аспирин	2,87	2,58—3,19
Варфарин+клопидогрел	2,74	2,14—3,51
Варфарин+аспирин+клопидогрел	3,75	2,7—5,19

Для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Включено в
Российские
рекомендации
по лечению
и лечению
ФП 2012*

Эликвис® – единственный антикоагулянт,
который превосходит варфарин по трем
ключевым показателям:

- ✓ Снижение риска инсульта/системной эмболии*
- ✓ Профиль безопасности - уменьшение риска развития больших кровотечений*
- ✓ Снижение общей смертности*
- + Не требует контроля МНО**

ЭЛИКВИС®
аликсабан

**ЕДИНСТВЕННЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ
ВСЕ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННОЕ**

* в сравнении с варфарином

Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.

** MHO – международное нормализованное отношение

Торговое название: Эликвис®

МНН: аликсабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

- Профилактика инсульта, системной тромбоэмболии и снижения смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Основное преимущество аликсабана с легкой и умеренной атропальной симптоматикой или с сопутствующими заболеваниями сердца.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата, тяжелая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени, нарушения функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, пациенты, находящиеся на диализе. Тяжелый атропальный стеноз и искусственные клапаны сердца (данные по применению отсутствуют).

Недостаточно данных о применении препарата у детей в возрасте до 18 лет, у беременных и в период грудного вскармливания. Не рекомендуется одновременно применять аликсабан

с препаратами, действие которых может быть связано с увеличением серьезных кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Подобно другим венозным антикоагулянтам не взаимодействует с препаратами.

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с обычной схемой.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: по 1 таблетке 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24ч после оперативного вмешательства): у пациентов с тазобедренным эндопротезированием тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 34 дней.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 1 таблетке 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с двумя или более из следующих характеристик – возраст старше 80 лет, масса тела менее 66 кг или гипернатриемия (креатинин в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)) – рекомендуемая доза препарата Эликвис® снижается до 1 таблетки 2,5 мг два раза в сутки.

Регистрационное удостоверение:

ПН-003007 от 19.02.13

Отсутствует по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Для получения необходимой информации перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ЭЛИКВИС®
аликсабан

© 2012 Bristol-Myers Squibb, Inc. и Pfizer Inc. Все права защищены. Регистрационный номер: ПН-003007 от 19.02.13

Bristol-Myers Squibb **Pfizer**

Объединяя опыт, расширяем возможности

432RU13PR07212-01-01
WRUJLQAD13015

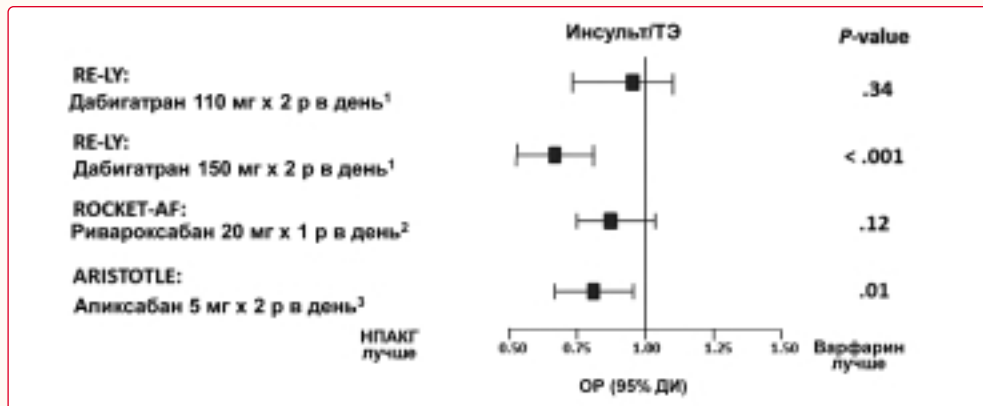
ген», частота носительства комбинаций полиморфизмов в генах VKORC1 и CYP2C9, определяющих наибольшую чувствительность к варфарину (AAVKORC1+CYP2C9*2/*2 +CYP2C9*3/*3+CYP2C9*2/*3), составляет 19,37%, а исследование фармакогенетики варфарина позволяет быстрее подобрать адекватную дозу варфарина и уменьшает частоту кровотечений, связанных с передозировкой варфарина в период подбора терапевтической дозы.

Почему аспирину и комбинации аспирина с клопидогрелом практически не осталось места в последних рекомендациях по лечению больных ФП? Основная причина — в существенно большей эффективности антикоагулянтов. Еще в 2007 г. метаанализ, проведенный Hart, показал, что адекватная терапия АВК на 39% эффективнее профилактики аспирином. Анализ ОР инсульта у больных ФП с высоким его значением (>6% в год) показал, что данный показатель при приеме варфарина снижался в большей степени, чем при приеме аспирина, и составил 50%. Существенную роль в споре аспирина и антикоагулянтов у больных ФП сыграли НПАКГ, которые оказались как минимум не менее эффективными, чем варфарин, и при этом более безопасными в отношении риска кровотечений. В настоящее время мы располагаем результатами единственного исследования AVEROES, в котором у больных ФП были напрямую сравнены аспирин и НПАК Гапиксабан. В группе апиксабана снижение ОР инсульта и тромбоэмболий составило 55%, что оказалось высокодостоверно. При этом частота больших кровотечений оказалась одинаковой — 1,4% в год в группе апиксабана и 1,2% в год в группе аспирина.

В исследовании ACTIVE (ветвьA) назначение комбинации аспирина и клопидогрела оказалось эффективнее, чем монотерапия аспирином: снижение ОР инсульта составило 28%, однако 1,5-кратное увеличение ОР круп-

ных кровотечений оказалось непомерной платой за эффективность. В исследовании ACTIVE-W двойная антитромбоцитарная терапия сравнивалась с лечением варфарином, который оказался существенно лучше двух антиагрегантов в отношении снижения риска инсульта и при этом не вызывал большего числа крупных кровотечений. Определенный интерес представляет отдельный анализ пациентов без и с опытом приема варфарина, включенных в исследование ACTIVE-W. В обеих подгруппах варфарин имел преимущество перед двойной антитромбоцитарной терапией в отношении снижения риска первичной конечной точки (суммы инсультов, тромбоэмболий, ИМ и сердечно-сосудистых смертей). Снижение ОР в подгруппах без и с опытом приема варфарина составило 70 и 50% соответственно. Однако заметное расхождение кривых накопительного риска первичной конечной точки в группах варфарина и двойной антитромбоцитарной терапии у больных без опыта приема варфарина стало заметным лишь спустя 6 мес. от начала лечения, в то время как у больных, имевших опыт приема варфарина к началу исследования, кривые начали расходиться практически сразу после начала лечения. Полученные результаты указывают, что при всей эффективности начало лечения варфарином сопряжено с определенными трудностями, связанными прежде всего с высоким риском кровотечений и медленным началом клинического эффекта. Это положение подтверждают и результаты, касающиеся частоты крупных кровотечений: у больных без опыта приема варфарина их оказалось больше в группе варфарина по сравнению с группой двойной антитромбоцитарной терапии при одинаковой частоте кровотечений в сравниваемых подгруппах у больных, имевших опыт приема варфарина до включения в исследование ACTIVE-W.

РИСУНОК 1. Эффективность новых антикоагулянтов в профилактике инсульта и ТЭ у больных ФП в сравнении с варфарином



¹ Connolly et al. N. Engl J. Med. 2009; 361(12): 1139–1151.

³ Granger et al. N. Engl J. Med. 2011; 365(10): 981–992.

² Patel et al. N. Engl J. Med. 2011; 365(10): 883–891.

Результаты исследований сНПАКГ у больных ФП способствовали еще большему укреплению позиции антикоагулянтов по сравнению с антитромбоцитарными препаратами у данной категории пациентов. Это связано с их как минимум не меньшей эффективностью и большей безопасностью по сравнению с антагонистами витамина К.

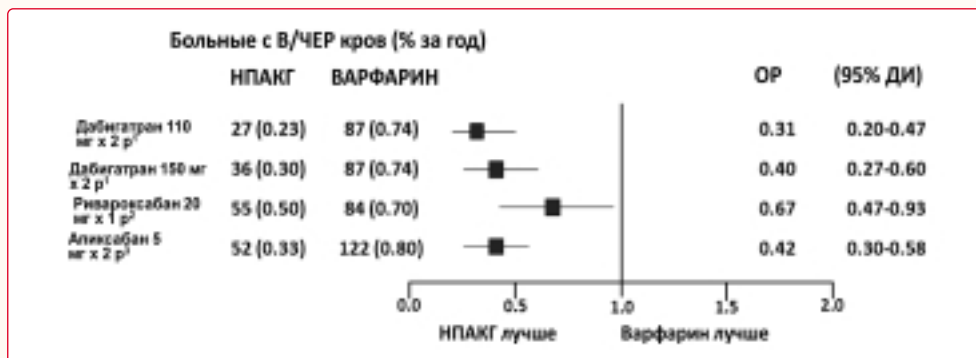
Как видно из *рисунка 1*, два режима антитромботической терапии — дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки и аликсабан 5 мг два раза в сутки — оказались эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта и тромбоемболий. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день и ривароксабан в дозе 20 мг однократно оказались сравнимы по эффективности с варфарином. Следует подчеркнуть, что преимущества перед варфарином в отношении снижения риска ишемического или неуточненной этиологии инсульта отмечены только при использовании дабигатрана в дозе 150 мг.

На *рисунке 2* суммированы данные, касающиеся частоты внутричерепных кровотечений

в исследованиях с тремя НПАКГ, зарегистрированными в РФ. Как видно из данных, представленных на рисунке, обе дозы дабигатрана, ривароксабан и аликсабан оказались лучше варфарина в отношении риска внутричерепных кровотечений. Тем не менее новые антикоагулянты различались при сравнении с варфарином по частоте крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, в группах дабигатрана (150 мг) и ривароксабана отмечалось больше кровотечений из желудочно-кишечного тракта по сравнению с группами варфарина в каждом из исследований.

Всех серьезных кровотечений было достоверно меньше по сравнению с варфарином лишь в группах дабигатрана 110 мг (ОР 2,71; 95% ДИ 0,69–0,93; p = 0,003) и аликсабана (ОР 2,13; 95% ДИ 0,60–0,80; p < 0,001). При этом эффективность дабигатрана 110 мг в отношении снижения риска инсульта и тромбоемболий не имела преимуществ перед варфарином (ОР 1,53; 95% ДИ 0,74–1,11; для не меньшей эффективности, чем варфарин, p < 0,001).

РИСУНОК 2. Внутрочерепные кровотечения у больных ФП в исследованиях с новыми пероральными антикоагулянтами



¹ Connolly et al. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.

³ Granger et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 981–992.

² Patel et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891.

ТАБЛИЦА 2. Частота больших желудочно-кишечных кровотечений у больных ФП в исследованиях с НПАКГ

	Дабигатран 110 мг x 2 раза ¹	Дабигатран 110 мг x 2 раза ¹	Ривароксабан 20 мг x 1 раз ²	Аликсабан 5 мг x 2 раза ³
Всего больных (n)	6 015	6 076	7 111	9 088
CHADS2 (сумма баллов)	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,2	3,48 ± 0,94	2,1 ± 1,1
Большие ЖКТ-кровотечения (n)	133	182	224	105
Большие ЖКТ-кровотечения (% в год)	1,12	1,51	3,15	0,76
ОР (95% ДИ) в сравнении с группой варфарина	1,10 (0,86—1,41)	1,50 (1,19—1,89)	–	0,89 (0,70—1,15)
p vs варфарин	0,43	< 0,01	< 0,01	0,37

¹ Connolly et al. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(12): 1139–1151.

² Patel et al. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(10): 883–891.

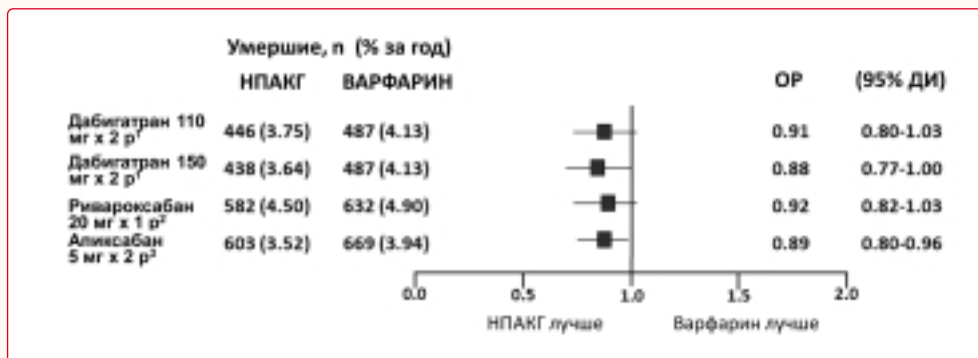
³ Granger et al. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365(10): 981–992.

Одновременные эффективность и безопасность аликсабана (он оказался лучше варфарина в отношении снижения риска инсульта и ТЭ, а также имел преимущества в отношении снижения риска всех крупных кровотечений) способствовали тому, что только у пациентов, принимавших аликсабан, отмечалось достоверное снижение общей смертности (ОР 3,52; 95% ДИ 0,80–0,99; p = 0,047) (табл. 3). Однако тенденция к снижению общей смертности

прослеживается и у больных, принимавших дабигатран (ОР 3,64; 95% ДИ 0,77–1,00; p = 0,051) и ривароксабан (ОР 1,9; 95% ДИ 0,70–1,02; p = 0,07). Кроме того, дабигатран 150 мг оказался единственным, снижающим смертность от сердечно-сосудистых причин на 15%.

Итак, важнейшей проблемой в длительной антитромботической терапии являются геморрагические осложнения, которые могут свести на нет все преимущества от антикоагу-

РИСУНОК 3. Смертность у больных ФП в исследованиях с новыми пероральными антикоагулянтами



¹ Connolly et al. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.

³ Granger et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 981–992.

² Patel et al. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(10): 883–891.

лянтов у больных с ФП. Поэтому при принятии решения о профилактике тромбоэмболических осложнений необходимо оценить соотношение рисков инсульта и крупных кровотечений, особенно внутримозговых, являющихся наиболее опасными осложнениями антикоагулянтной терапии, способными вызвать инвалидность и даже смерть пациента.

Для оценки риска кровотечений у больных ФП, нуждающихся в антитромботической те-

рапии, существует шкала HAS-BLEED, состоящая из 7 клинических показателей (гипертензия, нарушение функции печени или почек, инсульт, кровотечения в анамнезе, лабильное МНО, возраст более 65 лет, лекарственная или алкогольная зависимость), каждый из которых оценивается в один балл. Оценка риска кровотечений рекомендуется у всех больных ФП перед началом антикоагулянтной терапии. Сумма баллов, равная трем, по мнению

ТАБЛИЦА 3. НПАКГ в сравнении с варфарином

	Инсульт/ТЭ	ИИ/не уточнённый	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	ЖКТ кровотечения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	Одинаково	↑ ОР на 50%	↓ ОР на 15%	↓ на 12% P=0,051
Дабигатран 110	Одинаково	Одинаково	↓ на 69%	↓ на 20%	Одинаково	Одинаково	Одинаково
Ривароксабан	Одинаково	Одинаково	↓ на 40%	Одинаково	↑ ОР в 3 раза	Одинаково	Одинаково, p=0,09
Аликсабан	↓ на 21%	Одинаково	↓ на 49%	↓ на 31%	Одинаково	Одинаково	↓ на 11%

экспертов, указывает на высокий риск кровотечения, но не является основанием для отказа от антитромботической терапии. Подобные пациенты требуют выбора более безопасного антикоагулянта и пристального контроля за потенциальными источниками кровотечений. Шкалу следует использовать прежде всего для коррекции модифицируемых факторов риска и выбора наиболее безопасного для конкретного больного варианта антитромботической терапии.

При выборе НПАКГ следует учитывать функцию почек больных, т. к. все НПАКГ в определенной степени выводятся из организма почками. Недостаточное внимание к почечному пути выведения дабигатрана в начале его клинического использования привело к увеличению частоты кровотечений. Почечный путь выведения у дабигатрана, ривароксабана и апиксабана составляет 80, 35 и 25% соответственно. Оценка клиренса обязательна у каждого пациента, особенно у лиц пожилого возраста. Наличие двух изученных доз дабигатрана позволяет индивидуализировать лечение препаратом. У пациентов старше 85 лет при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин и высоком риске кровотечений рекомендовано использование дозы 110 мг дважды в день.

Производители всех НПАКГ не рекомендуют использовать их при клиренсе менее 30 мл/мин. У всех больных, принимающих НПАКГ, обязательным является регулярный (1 раз в 6 мес.) контроль клиренса креатинина. При наличии умеренного нарушения функции почек логичным представляется выбор препарата, имеющего наименьший почечный путь выведения из организма.

Появление НПАКГ расширило возможности врачей в выборе оптимального препарата для конкретного пациента с ФП, но одновременно и повысило требования к знанию фармакологии и особенностей эффективности и безопасности антикоагулянтов. По данным международного регистра GARFIELD-AF (анализ второй когорты пациентов), средняя частота назначения антикоагулянтов больным ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc > 2 составляет более 65%, в то время как в нашей стране у подобных больных не достигает и 50%. Основная задача НПАКГ состоит в увеличении частоты назначения антикоагулянтной терапии больным ФП и повышении их приверженности к лечению.



ИСТОЧНИКИ

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 2012, 14: 1385–413.
2. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15: 625–651.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 4 (3).
4. Connolly et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2009, 361(12): 1139-1151.
5. Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365(10): 883–891.
6. Granger et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med.* 2011;365(10): 981-992.
7. Connolly S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 364: 806–817.

Д-ДИМЕР, ФИБРИНОГЕН И УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКА (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ-РФ)

А.Б. Добровольский¹, д.б.н., профессор, Е.В. Титаева¹, к.б.н.,
Е.Б. Яровая², д.ф.-м.н., доцент, А.Н. Сторожилова¹, врач-лаборант,
И.А. Трубачева³, д.м.н., В.Н. Серебрякова³, к.м.н.,
В.С. Кавешников³, к.м.н., Е.П. Панченко¹, д.м.н., профессор

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», Москва

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск

В работе представлен анализ связи уровня фибриногена и Д-димера со степенью тяжести АГ в популяции взрослого неорганизованного населения Томска, выполненный в рамках проекта ЭССЕ-РФ — 2012. Показано, что уже у больных с АГ 1-й степени тяжести уровень фибриногена достоверно выше, чем у лиц с нормальным АД. Среди больных, принимавших гипотензивные препараты, целевые уровни АД были достигнуты только у 38,8%. Уровень фибриногена в этой подгруппе был достоверно ниже, чем у лиц, не достигавших целевого значения АД. По уровню Д-димера достоверно от лиц с нормальным АД отличались только больные с АГ 3-й степени тяжести. Достоверных различий в содержании Д-димера в группах, сформированных в зависимости от достижения целевых значений АД, не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпидемиологическое исследование, взрослое население, фибриноген, Д-димер, артериальная гипертония

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы являются ведущей причиной смертности в развитых странах мира. У лиц средней и старшей возрастных групп тромбозы развиваются в большинстве случаев как следствие основного заболевания (атеросклероз, рак, инфекции, травмы и др.). Еще в середине XIX в. Р. Вирхов выделил три основных фактора, ведущих к образованию тромбов, — повреждение стенки сосудов, нарушение кровотока и повышенная свертываемость крови. Гиперкоагуляционные изменения крови могут

быть обусловлены как генетическими дефектами (врожденные тромбофилии), так и воздействием неблагоприятных факторов внешней среды и многих заболеваний. Врожденные тромбофилии выявляются чаще у лиц, перенесших тромботические осложнения в молодом возрасте [1–3]. Повышенное содержание ряда прокоагулянтных факторов и маркеров активации свертывания крови наблюдается при многих заболеваниях, включая нарушения обмена липидов и углеводов, ведущих к активации воспаления, повреждению эндотелия и развитию атеросклероза [4–7]. При этом, как

было показано еще в исследованиях, выполненных в 1980-х гг. прошлого века, сочетание повышенного уровня фибриногена (Фг) с артериальной гипертонией (АГ) или гиперлипидемией приводит к значительному увеличению риска тромботических осложнений ССЗ [8, 9]. В то же время данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ряд препаратов, назначаемых для коррекции нарушений метаболизма и лечения АГ, могут оказывать и антитромботическое действие, снижая активацию тромбоцитов, образование тромбина и стимулируя фибринолиз [10–12].

Данная работа является фрагментом многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации), целью которого был анализ связей уровня фибриногена и Д-димера со степенью АГ и влияния антигипертензивной терапии на эти показатели в популяции взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ были включены 1 104 из 1 600 лиц из случайной популяционной выборки неорганизованного населения Томска в возрасте 25–64 лет, у которых были определены уровни фибриногена и Д-димера [13]. Детали формирования выборки и обследования по программе кардиологического скрининга представлены в протоколе [14].

Забор крови для определения коагулологических показателей проводили с помощью вакутейнеров, содержащих 1/10 объема 0,109 М цитрата натрия. Плазму получали центрифугированием в течение 10 мин при 3 000 об/мин при комнатной температуре. Из среднего слоя плазмы отбирали 2 аликвоты объемом 0,5 мл, которые замораживали в пробир-

ках Эппендорф и хранили при -18°C до пересылки в центральную лабораторию. Для транспортировки использовали пенопластовые контейнеры, заполненные сухим льдом. Непосредственно перед проведением анализа пробы размораживались в твердотельном термостате при 37°C в течение 10 мин. После размораживания и перемешивания проводилась визуальная оценка образца. Пробы, в которых обнаруживались сгустки или осадок, были выбракованы ($n = 21$), а имеющие высокую мутность или признаки гемолиза в анализ включались, но в базе помечались как подозрительные.

Фибриноген определяли по методу Клауса на автоматическом анализаторе STA-compact с использованием прекалиброванного набора реактивов STA-Fg производства Diagnostica Stago (Франция). Д-димер определяли ручным иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Asserachrom D-Di производства Diagnostica Stago (Франция). Измерения проводили на планшетном фотометре Multiscan Go производства ThermoFisher (Финляндия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 11,5 и STATISTICA, версия 7.0. Для коагулологических показателей приведено как среднее (M) и его стандартное отклонение (SD), так и медиана и интерквартильный размах (IQR). Характер распределения количественных признаков определяли методом визуальной оценки гистограмм распределения, при необходимости использовали критерий Шапиро — Уилка. Сравнение выборочных средних в двух группах осуществляли с использованием критерия t -Стьюдента для равных или неравных дисперсий или проводили сравнение распределений с помощью непараметрического U -критерия

ТАБЛИЦА 1. Фибриноген и Д-димер в зависимости от степени тяжести АГ

Степень АГ	Возраст, лет М ± SD (М/Ж)	Фибриноген (г/л)		Д-димер (нг/мл)	
		М ± SD	медиана (IQR)	М ± SD	медиана (IQR)
Без АГ (n = 682)	42,2 ± 12,1/46,7 ± 11,3	3,11 ± 0,79	3,14 (2,60, 3,64)	445 ± 554	282 (200, 476)
1-я степень (n = 251)	46,7 ± 11,3/49,5 ± 10,6	3,34 ± 0,76*	3,31 (2,85, 3,81)	449 ± 415	330 (212, 538)
2-я степень (n = 106)	52,1 ± 8,7/53,3 ± 8,6	3,27 ± 0,88	3,32 (2,68, 3,78)	436 ± 358	346 (207, 525)
3-я степень (n = 65)	55,4 ± 7,1/58,0 ± 4,6	3,33 ± 0,77	3,34 (2,90, 3,95)	499 ± 402	404** (259, 595)

* p = 0,002.
 ** p = 0,005 по сравнению с лицами без АГ. По возрасту все группы больных с АГ были достоверно старше лиц без АГ (p < 0,001).

Манна — Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение уровней фибриногена и Д-димера в зависимости от уровня АД представлено в *таблице 1*. Распределение уровней фибриногена в обследованной популяции было близким к нормальному, и значения среднего и медианы оказались очень близкими как для всей обследованной популяции, так и для групп больных с АГ. Во всех группах больных АГ значения фибриногена были очень близкими, однако по этому показателю достоверно отличались только лица без АГ и больные с 1-й степенью тяжести АГ. Наиболее вероятной причиной этого представляется то, что в группу АГ 1-й степени тяжести вошло ~60% больных АГ, и она оказалась самой большой по объему выборки.

По уровню Д-димера от контрольной группы достоверно отличались только больные с 3-й степенью тяжести АГ, а различия с больными АГ 1-й степени не достигли статистической значимости ($p = 0,064$). Следует отметить, что с увеличением степени тяжести АГ в большей степени изменялась медиана Д-димера, чем его средний уровень. Из этого следует, что ос-

новное отличие по этому показателю заключается в увеличении частоты выявления повышенных значений Д-димера с увеличением степени тяжести АГ.

Из 580 лиц с диагнозом АГ, включенных в анализ, 387 принимали антигипертензивные препараты, преимущественно (55,3%) ингибиторы АПФ. На момент обследования целевые значения АД в группе терапии были достигнуты у 150 человек (38,8%).

По уровню Д-димера группы больных с нормальным и высоким АД на терапии не различались. Фибриноген был выше у больных, у которых целевое значение АД не было достигнуто, но эти больные были и старше по возрасту (*табл. 2*). При включении в анализ только лиц старше 45 лет различия по уровню фибриногена в группах больных с нормальным ($3,23 \pm 0,86$ г/л, $n = 124$) и высоким АД ($3,40 \pm 0,77$ г/л, $n = 220$) на терапии перестают быть статистически значимыми.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость фибриногена как фактора риска ССЗ была показана во многих проспективных исследованиях, выполненных за последние 30 лет. Хотя во многих сравнительных исследованиях, включая и анализ популяции жителей Томска [13], выявлялась связь уровня фи-

ТАБЛИЦА 2. Фибриноген и Д-димер у больных при проведении гипотензивной терапии

Показатель	Возраст, лет $M \pm SD$	Фибриноген (г/л)		Д-димер (нг/мл)	
		$M \pm SD$	медиана (IQR)	$M \pm SD$	медиана (IQR)
БАД < 140/90 мм рт. ст. (n = 150)	52,9 ± 8,7	3,21 ± 0,82	3,25 (2,67, 3,82)	556 ± 648	347 (243, 608)
АД ≥ 140/90 мм рт. ст. (n = 237)	55,7 ± 6,7	3,41 ± 0,76	3,40 (2,90, 3,87)	486 ± 404	373 (212, 538)
p	0,0005	0,018		НЗ	

бриногена с традиционными ФР, в большинстве проспективных исследований фибриноген проявлялся как независимый предиктор ССЗ, значимость которого увеличивалась при сочетании с гиперлипидемией или гипертонией [9, 15, 16]. Недавно выполненный метаанализ, объединивший результаты наблюдения за 185 892 пациентами, показал, что добавление данных по фибриногену к таким показателям, как возраст, пол, курение, общий холестерин и холестерин ЛВП, АД и диабет, повышает точность прогноза риска ССЗ [17].

Роль фибриногена в развитии сердечно-сосудистых осложнений может быть обусловлена тем, что он в значительной степени определяет вязкость плазмы, участвует в адгезии клеток, агрегации тромбоцитов, проникает в атеросклеротические бляшки, где превращается в фибрин, связывающий тромбин и стимулирующий миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток и моноцитов [18].

Д-димер является маркером образования и расщепления фибрина. На сегодняшний день наиболее часто определение Д-димера применяется для исключения венозных тромбозов, т. к. при высокой чувствительности ~95–98% его специфичность в диагностике не превышает 50% [19]. Сравнительно низкая специфичность обусловлена тем, что повышение активации свертывания крови наблюдается при многих

заболевания, включая АГ, и в действительности предшествует клиническим проявлениям, которые развиваются тогда, когда тромботическая окклюзия сосуда достигает критического уровня [20–23].

В литературе уже достаточно давно обсуждается возможность того, что кардиопротективное действие статинов и ингибиторов АПФ может включать в себя и коррекцию протромботических изменений в системе гемостаза путем снижения экспрессии тканевого фактора и секреции ингибитора активаторов плазминогена типа 1 (ИАП-1) [10–12]. Подтверждение этого получено в небольших экспериментальных исследованиях [10, 23, 24]. Однако данные плацебо-контролируемых исследований по влиянию длительной терапии ингибиторами АПФ на систему гемостаза противоречивы [11, 25–27]. Так, снижение уровней Д-димера и других маркеров повреждения эндотелия и активации свертывания отмечено у больных стабильной ИБС [25] и у больных перемежающейся хромотой на фоне атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей [11]. В то же время в исследовании TRAIN, критерием включения в которое было сочетание нескольких факторов риска ССЗ, достоверных изменений С-реактивного белка и ИАП-1 в период терапии фозиноприлом не обнаружено, а уровень Д-димера даже повы-

сился [26]. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании не выявлено и связи анализируемых биомаркеров с неблагоприятными исходами.

В данной статье мы приводим результаты одномоментного анализа взаимосвязи уровня АД, фибриногена и Д-димера. Мы подтвердили выявленную нами ранее [13] взаимосвязь уровня АД и фибриногена. В обследованной популяции уровень фибриногена оказался достоверно выше даже у лиц с АГ 1-й степени тяжести по сравнению с популяцией, не имеющей АГ. Отсутствие достоверности в повышении средних значений содержания фибриногена у лиц, имевших АГ 2-й и 3-й степени тяжести, скорее всего, связано с небольшим числом наблюдений.

В данном, как и в предыдущих, исследовании Д-димер имел неправильное распределение со скосом в сторону высоких значений. Взаимосвязь Д-димера с АГ проявилась в нара-

стании значений медиан Д-димера по мере нарастания степени тяжести АГ.

Среди лиц, принимавших гипотензивные препараты, целевые уровни АД были достигнуты только у 38,8%. Анализ подгруппы, принимавшей препараты, снижавшие АД, также обнаружил взаимосвязь уровня АД с содержанием фибриногена, который оказался достоверно выше у лиц, не достигавших целевого уровня АД. Однако следует отметить, что эта подгруппа оказалась и старше по возрасту. Достоверных различий в содержании Д-димера в группах, сформированных в зависимости от достижения целевых значений АД, обнаружено не было.

Для оценки влияния гипотензивного лечения на маркеры активации системы гемостаза целесообразно продление наблюдения за больными с оценкой динамики показателей гемостаза и уровня АД.



ИСТОЧНИКИ

1. Kenet G, Lяtkhoff LK, Albisetti M et al. Meta-Analysis of Observational Studies Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review and Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation*, 2010, 121: 1838-1847.
2. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.*, 2003, 146 (6): 948-57.
3. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*, 2006, 367: 651-8.
4. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *European Heart Journal* 2004, 25: 1197-1207.
5. Lemkes BA, Hermanides J, DeVries JH, Holleman F, Meijers JCM, Hoekstra JBL. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010, 8: 1663-9.
6. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008, 117: 224-30.
7. Kok MGM, Meijers JCM, Pinto-Sietsma S-J. Individuals with coronary artery disease at a young age and features of the metabolic syndrome have an increased prothrombotic potential. *Thrombosis and Haemostasis* 2014, 111(3): 381-564.
8. Wilhelmssen L, SvKrdstudd K, Korsan-Bengtzen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984, 311 (8): 501-5.
9. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial

- infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995, 332 (10): 635-41.
10. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Potaczek DP, Stobierska-Dzierzek B, Bryniarski L, Szczeklik A, Mann KG. Atorvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy. *J Thromb Haemost.* 2006;4: 2397–2404.
 11. Ahimastos AA, Latouche C, Natoli AK, Reddy-luthmoodoo M, Golledge J, Kingwell BA. Potential vascular mechanisms of ramipril induced increases in walking ability in patients with intermittent claudication. *Circ Res.* 2014, 28,114(7): 1144-55.
 12. Rajzer M, Wojciechowska W, Kawecka-Jaszcz K, Undas A. Plasma fibrin clot properties in arterial hypertension and their modification by antihypertensive medication. *Thrombosis Research* 2012, 130: 99–103.
 13. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б. и соав. Коагулогические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции взрослого населения Томска. *Системные гипертензии*, 2013, 10: 50-54.
 14. Протокол многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» ЭССЕ-РФ. М., 2012.
 15. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen — a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract.* 1985, 35 (281): 565-9.
 16. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Mynster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998, 19 (Suppl A): A2-11.
 17. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 2012, 367 (14): 1310–1320.
 18. Koenig W. Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003, 89: 601–9.
 19. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007, 5: 296–304.
 20. Catena C, Colussi G, Fedrizzi S, Sechi LA. Association of a prothrombotic state with left-ventricular diastolic dysfunction in hypertension: a tissue-Doppler imaging study. *J Hypertens.* 2013, 31(10):2077-84.
 21. Di Castelnuovo A, de Curtis A, Costanzo S et al on behalf of the MOLI-SANI Project Investigators. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica* 2013, 98(9): 1476-80.
 22. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *PLoS ONE* 2013, 8(2): e55175. doi:10.1371/journal.pone.0055175.
 23. Undas A, Celinska-Lewenhoff M, Domagala TB et al. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2005, 94: 193-9.
 24. Potaczek DP, Undas A, Iwaniec T, Szczeklik A. The angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and effects of quinapril and atorvastatin on haemostatic parameters in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2005, 94: 224-5.
 25. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and biomarkers of atherosclerosis and thrombosis: Results from the PERTINENT study. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 273–275.
 26. Cesari M, Kritchevsky SB, Atkinson HH, Penninx BW, Di Bari M, Tracy RP, Pahor M. Angiotensin-converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk biomarkers: results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors (TRAIN) study. *Am Heart J.*, 2009, 157(2): 334. e1-8.

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПОВЫШЕНИЯ

А.Д. Эрлих

Лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ

Статья посвящена обсуждению вопросов приверженности к применению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или перенесших коронарное стентирование. Как известно, руководства Европейского кардиологического общества рекомендуют в большинстве случаев после ОКС или стентирования использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в течение 12 мес. Отмечается, что в разных исследованиях выявляется разная степень приверженности к длительной ДАТ. Описаны результаты регистра SWEDEHEART, где продемонстрирована польза продления ДАТ > 3 мес., а также данные регистра PARIS, в котором длительное прекращение ДАТ в ранние сроки было связано со значимо большей частотой неблагоприятных исходов. Показаны данные исследований, в которых продление ДАТ > 12 мес. в большинстве случаев не приводило к улучшению исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, коронарное стентирование, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота

В статье описаны также причины низкой приверженности к ДАТ (коммуникативные, мотивационные и социоэкономические), а также возможности их преодоления. В качестве путей повышения приверженности к ДАТ одним из примеров по применению положительных мотивационных воздействий приводятся результаты исследования, где у пациентов, с которыми медики общались по телефону после коронарного стентирования, доля продолжавших принимать клопидогрел была достоверно выше, чем у тех, с кем подобных контактов не было. В качестве другого примера повышения приверженности к ДАТ описано исследование, в котором пациенты, принимавшие АСК и клопидогрел в одной таблетке, до-

стоверно реже прекращали ДАТ через 1 мес., чем те, кто использовал эти препараты по отдельности.

Согласно современным представлениям о механизмах развития острого коронарного синдрома (ОКС) ключевая роль в формировании внутрикоронарного тромбоза принадлежит тромбоцитам. Повреждение (разрыв, эрозии) покрышки атеросклеротической бляшки «запускает» процессы агрегации и адгезии тромбоцитов. Агрегаты тромбоцитов могут стать основой для формирования фибринового тромба в месте повреждения, а могут эмболизировать дистальное коронарное русло [1, 2].

Учитывая важную роль тромбоцитов в развитии ОКС, максимально полноценное подав-

ление тромбоцитарного звена является важнейшей задачей в ходе лечения. Крайне важно, чтобы антитромбоцитарные воздействия были не только мощными, но и работали в течение достаточно долгого времени. Дело в том, что «ранимость» атеросклеротической бляшки, т. е. наличие на ее покрышке повреждения, не исчезает сразу. Более того, факт образования такого повреждения на одной бляшке говорит о том, что существует высокая вероятность повреждения покрышек и других бляшек в коронарных артериях [3]. Таким образом, предупреждение формирования внутрикоронарного тромбоза путем подавления тромбоцитарного звена свертывания крови должно начинаться как можно быстрее после начала ОКС и продолжаться долгое время.

Не вдаваясь в детали механизмов действия различных антитромбоцитарных препаратов, можно сказать, что 2 группы этих препаратов рекомендованы пациентам с первых минут от начала ОКС и в течение долгого времени — это ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибитор рецепторов P2Y₁₂. Воздействуя на разные «точки» агрегации тромбоцитов, сочетание препаратов этих групп создает максимально возможную (на настоящее время развития медицинской науки) защиту от рецидивов интракоронарного тромбообразования как в ранние сроки, так и в отдаленный период после ОКС.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА (ЕКО)

Для пациентов с ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) специалисты ЕКО рекомендуют [4] начать прием АСК вместе с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов — т. н. двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) — как можно скорее после начала симптомов (класс рекомендаций IA).

Рекомендуемая длительность приема АСК формулируется как «неопределенно долгое время» (класс IA). Один из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел) рекомендуется принимать не менее 12 мес. после начала ОКС (класс IA). Отдельно отмечено, что длительное или постоянное прекращение приема ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в течение 12 мес. после ОКС нежелательно, если нет клинических показаний для этого (класс IC).

Для пациентов с ОКС с подъемами сегмента ST (ОКСпST) специалисты ЕКО также рекомендуют [5] обязательное использование сочетания АСК с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, т. е. ДАТ (класс IA-B).

Говоря о длительности ДАТ после ОКСпST, специалисты ЕКО разделяют пациентов на тех, которым было выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) и проведена тромболитическая терапия, и тех, у кого реперфузионной терапии не было. Для пациентов с ОКСпST после пЧКВ рекомендовано использовать ДАТ до 12 мес. Эта же длительность ДАТ рекомендована для пациентов после тромболитической терапии (хотя отмечено, что имеющиеся данные относятся только к ДАТ длительностью 1 мес.). Для пациентов, оставшихся без реперфузионной терапии, длительность ДАТ определена от 1 до 12 мес.

В целом рекомендации по длительности для пациентов с ОКСпST утверждают необходимость использования ДАТ до 12 мес. (класс IC). При этом для пациентов, которым был установлен стент без лекарственного покрытия, рекомендованная минимальная длительность ДАТ — 1 мес. после ОКСпST (класс IA), оптимальная — 12 мес., а для пациентов, которым был установлен стент с лекарственным покрытием, — 6 мес. (класс IIbB).

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДАТ

Проблема приверженности к длительному использованию ДАТ является актуальной не только в рутинной клинической практике, но даже в крупных клинических исследованиях. Так, например в исследовании CURE 46,2% пациентов прерывали прием клопидогрела > 5 дней, а 21,1% прекратили прием препарата раньше времени. При этом, как выяснилось, это не относилось собственно к исследуемому препарату (клопидогрелу), такая же доля пациентов, прерывавших и прекративших прием ДАТ раньше времени, отмечалась и в группе с плацебо — 45,4% прерывали прием плацебо > 5 дней, а 18,8% прекратили прием плацебо раньше времени [6].

В исследовании PLATO, где пациенты с разными типами ОКС в качестве дополнения к АСК получали один из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, клопидогрел или тикагрелор, прекращение приема каждого из них встречалось относительно редко, но клопидогрела — достоверно реже, чем тикагрелора, — 6,0 против 7,4% ($p < 0,0001$) [7].

Похожее преимущество клопидогрела над другим ингибитором P2Y₁₂-рецепторов — прасугрелом было выявлено в исследовании TRILOGY, где медиана времени ДАТ у пациентов с ОКСбпСТ, лечившихся без реваскуляризации, составляла 14,8 мес. В группе получавших клопидогрел 22% пациентов прекратили ДАТ раньше времени, а в группе получавших прасугрел доля прекративших лечение составила 24% ($p = 0,03$) [8].

Приверженность к длительному использованию ДАТ в реальной жизни хуже по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями. Так, например, в регистре MINAP-GPRD (2003–2009 гг.) было показано, что через 1 год после ОКСбпСТ 54%, а после ОКСбпСТ 53% пациентов продолжали принимать клопидогрел [9].

Существует немного данных о приверженности к использованию ДАТ у российских пациентов. В регистре ОКС РЕКОРД (2007–2008 гг.) через 6 мес. после ОКС клопидогрел продолжали принимать 82% от тех, кому он был назначен при выписке. В регистре РЕКОРД «потеря» в использовании клопидогрела за время пребывания в стационаре составила 12% [10]. Спустя несколько лет в регистре РЕКОРД-2 относительное снижение числа пациентов, принимающих клопидогрел, от стационарного лечения к выписке также составило 12% [11], а в 2012 г. в первом московском регистре ОКС — 7% [12].

Данные московского регистра ОКС показали, что отсутствие клопидогрела в списке препаратов, которые пациенты получали в стационаре, стало одним из независимых предикторов смерти за 6 мес. после ОКС (отношение шансов 12,81; 95%-ный ДИ 1,80–91–21; $p = 0,011$).

ОПАСНОСТЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ ДАТ

Существует достаточно доказательств того, что раннее прерывание использования ДАТ у пациентов после ОКС связано с высокой частотой неблагоприятных исходов. Надо отметить, что среди всех ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов только в отношении сочетания АСК и клопидогрела как наиболее изученной комбинации на сегодняшний день существуют доказательства пользы непрерывной ДАТ.

В качестве одного из примеров можно указать результаты регистра SWEDENEART [13], которые показали, что частота объединенных неблагоприятных событий (смерть от любой причины, инсульт или реинфаркт) была достоверно меньшей у пациентов, продолжавших использование ДАТ (АСК + клопидогрел) > 6 мес. Данные были получены при ретроспек-

тивном анализе данных более 56 тыс. пациентов с ОКС в шведском национальном регистре SWEDENEART (2006–2010 гг.). Использование ДАТ > 3 мес. по сравнению с длительностью ДАТ, равной 3 мес. было связано с меньшим риском объединенных неблагоприятных событий (на 16%; $p = 0,0042$). Это различие сохраняло статистическую достоверность также отдельно у пациентов, лечившихся по поводу ОКС инвазивно. Использование ДАТ > 6 мес. было связано с достоверно меньшей (на 25%; $p = 0,0155$) частотой объединенных неблагоприятных событий по сравнению с длительностью ДАТ, равной 6 мес. Частота объединенных неблагоприятных событий на 1 000 человеко-лет для длительности ДАТ, равной 3 мес., была 65,2, для ДАТ > 3 мес. — 45,3, для ДАТ в течение 6 мес. — 29,2, а для ДАТ > 6 мес. — 20,4. В регистре SWEDENEART использование ДАТ > 3 мес. было связано с достоверно большим риском геморрагических событий (преимущественно за счет желудочно-кишечных кровотечений), а частота кровотечений на 1 000 человеко-лет составила 11 для ДАТ 3 мес. и 8 для ДАТ > 3 мес.

В наблюдательном исследовании Р.М. Но и соавт. [14] было показано, что у пациентов с ОКС, которым были имплантированы коронарные стенты, прекращение приема клопидогрела было связано с достоверно более высокой смертностью (относительный риск (ОР) 2,4; 95%-ный ДИ 1,61–3,58). Эта зависимость отмечалась как для стентов без покрытия (ОР 2,65; 95%-ный ДИ 1,59–4,42), так и для покрытых стентов (ОР 2,00; 95%-ный ДИ 1,06–3,75).

Связь преждевременного прекращения ДАТ с неблагоприятными исходами показана также в работе R. Rossini и соавт. [15], где у пациентов после установки стента с покрытием, прекративших ДАТ раньше срока, достоверно чаще отмечались смертельные исходы (9,2 против 4,9%; $p = 0,01$), случаи тромбоза стента (7,6 против 3,4%; $p = 0,03$) и случаи крупных

неблагоприятных событий (25,5 против 13,3%; $p < 0,001$).

ДОЛГОВРЕМЕННОЕ И КРАТКОСРОЧНОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ДАТ

Существуют данные, показывающие зависимость частоты неблагоприятных исходов в зависимости от того срока, на который прерывалась ДАТ. Последним источником таких данных стали результаты регистра PARIS, в который было включено 5 018 пациентов после успешного ЧКВ (планового и после ОКС) в 15 центрах США и Европы [16]. В ходе оценки данных были выделены три вида прекращения ДАТ (АСК + клопидогрел):

- 1) плановое прекращение ДАТ (discontinuation) по решению врача;
- 2) прерывание (interruption) на срок не более 14 дней, например для выполнения хирургической операции;
- 3) «обрывание» (disruption), т. е. полное прекращение ДАТ из-за низкой приверженности, кровотечения или по другой причине.

За 2 года наблюдения 40,8% пациентов планово прекратили ДАТ, прерывали ДАТ на короткое время 14,4%, а оборвали ДАТ 10,5% пациентов.

Результаты регистра PARIS показали, что преждевременное «обрывание» ДАТ было связано с достоверно большим риском (ОР выше на 50%) развития объединенных неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента, новый инфаркт миокарда, срочная реваскуляризация) — ОР 1,50; 95%-ный ДИ 1,14–1,97; $p = 0,004$. Эта связь была обусловлена в основном за счет «обрывания» ДАТ в первые 7 дней после ЧКВ (ОР 7,04; 95%-ный ДИ 3,31–14,95; $p < 0,001$). При этом прерывание ДАТ на короткий срок не было связано с риском объединенных неблагоприятных событий (ОР 1,41; 95%-ный ДИ 0,94–2,12; $p = 0,10$).

В отношении риска развития нового ИМ преждевременное «обрывание» ДАТ также было сопряжено с достоверно более высоким риском (ОР 2,95; 95%-ный ДИ 1,99–4,38; $p < 0,001$). Одновременно этот риск сохранялся как в отношении раннего «обрывания», так и в отношении «обрывания» после 30 дней ДАТ (ОР 2,22; 95%-ный ДИ 1,42–3,46; $p < 0,001$). Краткосрочное прерывание ДАТ в отношении риска развития нового ИМ также оказалось безопасным (ОР 1,20; 95%-ный ДИ 0,55–2,63; $p = 0,65$).

Похожие закономерности были получены в отношении риска развития ключевого неблагоприятного события — сердечно-сосудистой смерти: с высоким риском смерти было связано «обрывание» ДАТ — ОР выше на 68% (ОР 1,68; 95%-ный ДИ 1,05–2,67; $p = 0,029$), но не короткий перерыв в ДАТ (1,06; 95%-ный ДИ 0,48–2,34; $p = 0,89$).

Кроме того, результаты PARIS показали, что пациенты с низкой приверженностью к ДАТ по сравнению с пациентами с высокой приверженностью были достоверно старше, среди них было достоверно больше женщин, лиц с дислипидемией в прошлом, меньше лиц с высоким уровнем образования. Пациенты с низкой приверженностью к ДАТ достоверно чаще получали ДАТ из-за ОКС, имели большую среднюю дозу АСК, им чаще были установлены стенты без лекарственного покрытия и реже — стенты, выделяющие лекарства.

Таким образом, в регистре PARIS было показано, что краткосрочное прерывание ДАТ не может нанести большого вреда пациенту в отличие от полного прекращения приема раньше срока по любым причинам.

ПРОДЛЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАТ БОЛЕЕ 1 ГОДА

Возможность использовать ДАТ дольше установленного срока проверялась в нескольких

клинических исследованиях. Так, например, S.J. Park и соавт. рандомизировали пациентов после ЧКВ и установки стентов, выделяющих лекарства, к приему ДАТ (АСК + клопидогрел) или только АСК на период не менее 12 мес. За период наблюдения (медиана 19,2 мес.) общий риск развития серьезных сердечных и мозговых событий, а также кровотечений был 1,8% для пациентов с ДАТ и 1,2% у тех, кто принимал только АСК (ОР 1,65; 95%-ный ДИ 0,80–3,36; $p = 0,17$) [17].

Схожие данные получены в рандомизированном открытом исследовании более 5 000 пациентов, которые после установки стентов, выделяющих лекарства, принимали либо ДАТ (АСК + клопидогрел), либо только АСК. Через 2 года наблюдения частота объединенных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была 2,6% у тех, кто принимал ДАТ, и 2,4% у принимавших только АСК (ОР 0,94; 95%-ный ДИ 0,66–1,35; $p = 0,75$). Не было также выявлено различий между группами по частоте крупных кровотечений [18].

В рамках этой темы интересны также результаты исследования PRODIGY [19], в котором более 2 000 пациентов с ОКС и без ОКС после ЧКВ и стентирования были рандомизированы к ДАТ (АСК + клопидогрел) либо в течение 6 мес., либо в течение 24 мес. За 2 года наблюдения риск развития объединенных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда или цереброваскулярные события) среди пациентов с 6-месячной ДАТ и 24-месячной ДАТ существенно не отличался — 10,0 и 10,1% соответственно (ОР 0,98; 95%-ный ДИ 0,74–1,29; $p = 0,91$). При этом частота крупных кровотечений (критерий TIMI) оказалась достоверно меньше среди пациентов с ДАТ в течение 6 мес. по сравнению с теми, кто принимал ДАТ 24 мес., — 1,6 против 0,6% (ОР 0,38; 95%-ный ДИ 0,15–0,97; $p = 0,041$).

Важно отметить, что продленная ДАТ оказалась неэффективной для пациентов со стентами, выделяющими лекарства. Однако есть данные, что эффективность продленной ДАТ может зависеть от типа стента. Так, в исследовании X. Yu и соавт. [20] было показано, что ДАТ > 12 мес. была связана с меньшей частотой объединенных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт или инсульт) по сравнению с ДАТ 12 мес. только у пациентов со стентами первого поколения (выделяющими сирлимус) — 1,6 против 5,2%; $p = 0,016$. Наряду с этим у пациентов со стентами второго поколения (выделяющими зотаролимус) преимущества продленной ДАТ не было — 2,0 против 2,3%; $p = 0,99$.

ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ДАТ

Причины низкой приверженности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к лечению обобщены S. Varotelli и H. Dell'Orfano [21] и разделены на три группы:

А. Коммуникативные (языковые барьеры, преклонный возраст пациента, низкая грамотность, алкоголизм или наркомания, психические заболевания).

Б. Мотивационные (недостаточное понимание/осознание серьезности заболевания, недостаточное представление о необходимости приема препаратов и их пользе, боязнь токсических действий препаратов или побочных действий).

В. Социальноэкономические (неадекватное медицинское страхование, бедность и безработица, высокая стоимость лечения).

Методами преодоления коммуникативных препятствий высокой приверженности лечения являются: использование различных мотивирующих стратегий, обсуждение необходимости приема препаратов с психиатра-

ми/социальными работниками, использование «напоминающих» пеналов для препаратов, подробно описывать пациенту схему приема препаратов, проверяя, как он ее запомнил.

Для преодоления мотивационных барьеров необходимы следующие шаги: внедрение программ по образованию пациентов, в которых бы объяснялась необходимость приема препаратов, формирование доверительных отношений с пациентом, вовлечение пациента в обсуждение его болезни и лечения, объяснение механизмов действия каждого препарата, объяснять пациенту признаки/симптомы побочных действий препаратов и рассказывать о действиях в случае их появления, если нет возможности уменьшить риски от лечения, нужно помогать пациенту в понимании соотношения пользы и риска.

В качестве путей по преодолению социальноэкономических причин низкой приверженности авторы предлагают следующие: привлечение социальных служб, сотрудничество с программами скидок на препараты, обсуждение более доступных страховых систем, медикаментов с режимом дозирования 1 раз в день, использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

ПРИЧИНЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ ДАТ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

Причины преждевременного прекращения ДАТ пациентами, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием, в большей степени медицинские, а не социальные. Так, по данным R. Rossini и соавт., почти $\frac{1}{3}$ случаев перерыва в ДАТ связана с выполнением хирургических вмешательств, в 20% — это развившиеся кровотечения, в 25% случаев — другие медицинские причины (в т. ч. 8% — стоматологические манипуляции) [15]. Только в 6%

случаев прекращения ДАТ было связано с экономическими/бюрократическими причинами.

Схожие данные представлены и другими авторами. Так, например, в работе I. Ferreira-Gonzalez и соавт. [22] 50% случаев преждевременного приема ДАТ пациентами, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием, были связаны с хирургическими вмешательствами/кровотечениями, в 32% это было медицинским решением, а в 18% — решением пациента.

Отсутствуют точные данные о длительности и причинах преждевременного прекращения ДАТ у пациентов, получающих консервативную терапию, но очевидно, что приверженность терапии ДАТ в этой группе пациентов ниже, а среди причин отмены на первое место выступает решение пациента.

Показав несомненную пользу от продолжения использования ДАТ весь период времени, прописанный врачом, необходимо сказать, что пути повышения приверженности к ДАТ полностью совпадают с теми, которые были описаны выше. В качестве одного из примеров положительных мотивационных воздействий можно показать результаты исследования, в котором 300 пациентов после коронарного стентирования были рандомизированы в 2 группы: группу с 4 телефонными контактами за 12 мес., направленными на повышение приверженности к ДАТ, и группу контроля. Через 12 мес. доля принимающих клопидогрел в группе телефонных контактов составила 87,2%, а в группе контроля — 43,1% ($p < 0,0001$) [23].

Очевидным способом повысить приверженность к ДАТ является объединение двух препаратов в одной таблетке. Учитывая тот факт, что большинству пациентов, помимо ДАТ, приходится принимать несколько других препаратов, уменьшение их числа за счет использования комбинаций с фиксированными дозами

является, несомненно, полезным. Более того, существуют доказательства того, что такая комбинация повышает приверженность к ДАТ. Так, например, в исследовании P. Dehago и соавт. [24] 274 пациента после ОКС получали АСК и клопидогрел в виде отдельных препаратов, а 106 — в виде фиксированной комбинации. Достоверных различий по клиническим характеристикам между группами не было. Спустя 1 мес. оказалось, что в группе с фиксированной комбинацией АСК и клопидогрела достоверно меньше пациентов прекратили ДАТ по сравнению с группой, где препараты принимались отдельно — 7% против 17% (ОР 0,32; 95%-ный ДИ 0,14–0,74; $p = 0,01$). Результат этой работы, показывающий преимущество приверженности к ДАТ при использовании фиксированных комбинаций АСК и клопидогрела, особенно важен, если помнить, что наиболее опасно прекращение ДАТ в ранние сроки.

Фармакокинетика АСК и клопидогрела позволяет использовать их в виде комбинации в одной таблетке. Так, клопидогрел быстро абсорбируется, и через 1 ч после приема наблюдается пик его концентрации в плазме, но до образования активного метаболита препарат должен пройти гидролиз, регулируемый в печени цитохромом P450. Метаболиты клопидогрела на 50% выводятся с мочой, а на 50% с калом. АСК, попадая в плазму, быстро гидролизуется до салициловой кислоты, пик концентрации которой в плазме также отмечается через 1 ч после приема. Затем салициловая кислота связывается в печени с мочевиной кислотой и выводится с мочой.

Европейское медицинское агентство, проверив биоэквивалентность и фармакокинетику фиксированной дозы АСК и клопидогрела, одобрило ее к использованию на рынке [25].

Таким образом, в заключение можно сказать, что приверженность к использованию ДАТ после ОКС или процедуры ЧКВ со стенти-

рованием является одним из факторов, связанных с более благоприятным прогнозом, во время как продолжительное, и особенно раннее, прерывание ДАТ ассоциировалось с тяжелыми неблагоприятными исходами.

Можно предположить, что среди многих способов повышения приверженности к ДАТ одними из наиболее важных являются разъяс-

нительные работы с пациентами, специальные программы поддержки пациентов, своевременное возвращение ДАТ после вынужденного перерыва из-за хирургических операций или стоматологических вмешательств, а также использование фиксированных комбинаций препаратов (АСК + клопидогрел).



ИСТОЧНИКИ

- Libby P. The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms. *Vasc Med*, 1998, 3: 225-229.
- Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 7-14.
- Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*, 2003, 107: 2072-2075.
- 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*, 2011, doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- The Clopidogrel instable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009, 361: 1045-57.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012, 367: 1297-1309.
- Boggon R, van Staa TP, Timmis A et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction — a hospital registry-primary care cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J* 2011, 32 (19): 2376-2386.
- 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: 11-16.
- Шевченко И.И., Эрлих АД., Исламов Р.Р. и соавт. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология* 2013, 8: 4-10.
- Эрлих АД., Мацкеллишвили С.Т., Грацианский НА., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013, 12: 4-13.
- Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*, 2013, DOI:10.1093/eurheartj/ehs438. Доступно: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>.
- Ho PM, Fihn SD, Wang L, et al. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007, 154(5): 846-851.
- Rossini R, Capodanno D, Lettieri C et al. Prevalence, predictors and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Card* 2011, 107: 186-194.
- Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after per-

cutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet*. 23, 382(9906): 1714–1722.

17. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010, 362 (15): 1374-1382.
18. Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014, 129 (3): 304-312.
19. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicentre trial. *Circulation* 2012, 125 (16): 2015-2026.
20. Yu X, Chen F, He J, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of the first generation and second-generation drug-eluting stents. *Coron Artery Dis* 2013, 24 (3): 217-223.
21. Barotelli S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 2010, 121: 1455-1458.
22. Ferreira-Gonzalez I, Marsal J, Ribera A, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122: 1017-1025.
23. Rinfert S, Rodes-Cabau J, Bagur R, et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013, 99 (8): 562-569.
24. Deharo P, Quilici J, Bonnet G, et al. Fixed-dose aspirin-clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2014, 172.
25. Электронный документ. Доступен: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001143/WC500087028.pdf.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ (ЛЕКЦИЯ)

И.С. Явелов

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России

Тромбоэмболические осложнения являются одной из наиболее значимых проблем в современной медицине. Особое место занимают тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочных артерий. Формирование тромба приводит к нарушению кровообращения и создает опасность отрыва тромба с последующей закупоркой удаленных сосудов, что может приводить к серьезным последствиям, вплоть до летального исхода. В этой связи особую актуальность приобретает проведение антикоагулянтной терапии. В представленной лекции проводится оценка применения антикоагулянтов в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочных артерий.

Начало лечения (*иллюстрация 1**) тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) — венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) — с парентерального введения антикоагулянтов, эффект которых наступает очень быстро, способствует снижению частоты повторных ВТЭО и по риску крупных кровотечений существенно не отличается от начала лечения с перорального приема антагонистов витамина К, действие которых в полной мере проявляется как минимум через 5 сут. Это указывает на важность скорейшего создания терапевтического уровня антикоагуляции с самого начала лечения ВТЭО.

Иллюстрация 2. Помимо большего удобства использования, НМГ обладает клиническими

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 1

Парентеральное введение антикоагулянтов в начале лечения ТГВ/ТЭЛА

Доказательная база	Начало с витамином К	Начало с гепарином	ОР	95% ДИ	Δ на 1 000
Повторные венозные тромбоэмболические осложнения за 3 мес.					
1 исследование (n = 120)	20,0%	6,7%	0,33	0,11-0,98	- 134
Крупные кровотечения за 3 мес.					
1 исследование (n = 120)	5,0%	3,3%	0,67	0,12-3,85	- 16
Смертность за 3 мес.					
1 исследование (n = 120)	3,3%	1,7%	0,5	0,05-5,37	- 16

преимуществами перед внутривенной инфузией НФГ (*иллюстрация 2*) по эффективности и безопасности у больных с ТГВ и/или немассивной ТЭЛА. При массивной ТЭЛА, когда воз-

* Здесь и далее ОР — относительный риск, 95% ДИ — 95% границы доверительного интервала, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин.

можно проведение тромболитической терапии или хирургическое лечение заболевания, НМГ не изучены, и в настоящее время в начале лечения рекомендуется предпочесть внутривенную инфузию НФГ.

Иллюстрация 3. Ограничение срока использования антагонистов витамина К до 4–6 нед. вместо 3–6 мес. приводит к существенно большей встречае-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 2

Подкожное введение низкомолекулярного гепарина и внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в начале лечения ТГВ/ТЭЛА

Доклиническая база	НФГ	НМГ	ОР	95% ДИ	Δ на 1 000
Повторные венозные тромбозы/эмболии					
17 исследований (n = 7 976)	0,4%	3,7%	0,72	0,06-0,89	- 15
Крупные кровотечения					
20 исследований (n = 6 910)	2,0%	1,2%	0,67	0,45-1,0	- 5
Смертность					
17 исследований (n = 7 906)	0,7%	4,6%	0,79	0,66-0,95	- 10

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 3

Как минимум 4-6-недельное и 3-6-месячное применение антагонистов витамина К при ТГВ/ТЭЛА

Доклиническая база	4-6 нед.	3-6 мес.	ОР	95% ДИ	Δ на 1 000
Повторные венозные тромбозы/эмболии					
6 исследований (n = 2 185)	11,6%	0,4%	1,83	1,39-2,42	+ 53
Крупные кровотечения					
5 исследований (n = 2 185)	0,6%	1,2%	0,54	0,22-1,32	- 5
Смертность					
5 исследований (n = 2 086)	0,2%	0,9%	0,97	0,69-1,38	- 5

начального лечения длительно — как минимум 5 сут. и длительного лечения (вплоть до 3 мес.). В последующем речь идет о вторичной профилактике (или продленном лечении), длительность которой зависит от риска рецидива ВТЭО и опасности кровотечений у конкретного больного.

Иллюстрация 5. До недавнего времени стандартная схема ле-

мости повторных ВТЭО и заметно не сказывается на безопасности. Соответственно, длительное (не менее 3 мес.) применение антикоагулянтов после эпизода ВТЭО считается предпочтительным.

Иллюстрация 4. По современным представлениям лечение острого эпизода ВТЭО должно продолжаться 3 мес. При этом иногда выделяют период перво-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 4

Современные подходы к лечению ТГВ/ТЭЛА



чения ВТЭО заключалась в парентеральном введении антикоагулянтов с переходом на антагонист витамина К. Ограничения и неудобства, связанные с необходимостью использования антагонистов витамина К, общеизвестны.

Иллюстрация 6. В рандомизированном исследовании CLOT у больных с проксимальным ТГВ с клиническими проявлениями и/или ТЭЛА на фоне злокачественных новообразований длительное (вплоть до 6 мес.) применение НМГ оказалось эффективнее стандартного подхода с переходом на варфарин при сопоставимой частоте крупных кровотечений.

Иллюстрация 7. Аналогичный результат получен при сопоставлении результатов длительного (вплоть до 6 мес.) применения НМГ и антагонистов витамина К на более широком контингенте больных с ВТЭО.

Иллюстрация 8. При сопоставлении результатов применения длительного (вплоть до 6 мес.) применения НМГ и антагонистов витамина К после ВТЭО в 8 исследованиях оказалось, что продленное использование НМГ имеет особое преимущество в эффективности и безопасности у больных со злокачественными новообразованиями, особенно при наличии метастазов. У боль-

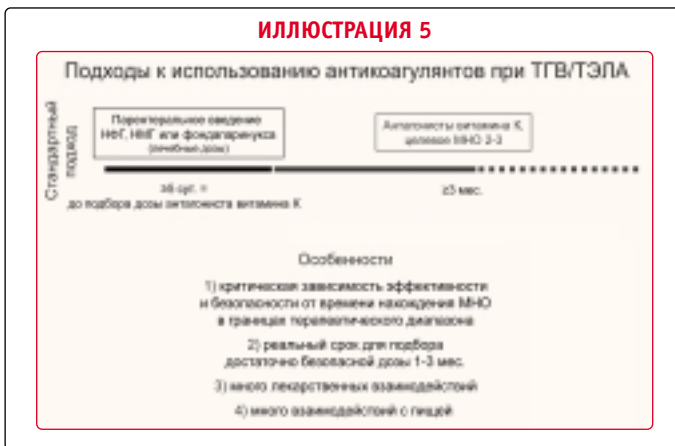


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 7

Длительное (до 6 мес.) применение низкомолекулярных гепаринов вместо антагонистов витамина К при ТГВ/ТЭЛА

Доказательная база	Антагонист витамина К	НМГ	ОР	95% ДИ	z на 1 000
Повторные венозные тромбозы/эмболические осложнения					
8 исследований (n = 2 727)	7,0%	4,8%	0,62	0,48-0,84	эмболии от группы
Крупные кровотечения					
8 исследований (n = 2 737)	3,9%	3,2%	0,81	0,55-1,2	эмболии от группы
Смертность					
7 исследований (n = 2 406)	18,4%	16,1%	0,96	0,81-1,13	

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 8

Длительное (до 6 мес.) применение низкомолекулярных гепаринов вместо антагонистов витамина К при ТГВ/ТЭЛА: Δ на каждую 1 000 леченных

Повторные венозные тромбозы/эмболии: осложнения	
Нет злокачественного новообразования (ЗНО)	- 11
ЗНО без метастазов	- 30
ЗНО с метастазами	- 70
Крупные кровотечения	
Нет ЗНО или ЗНО без метастазов	- 4
ЗНО с метастазами	- 15

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 9

Подходы к использованию антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА

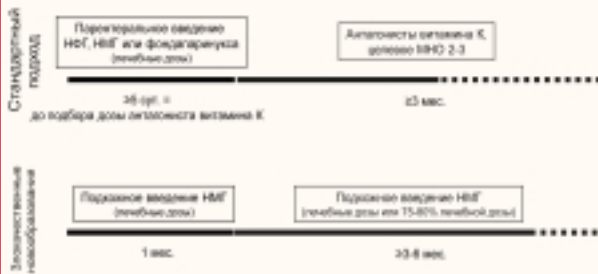


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 10

Новые пероральные антикоагулянты в лечении ВТЭО

	Акселарин	Ривароксабан	Дабигатран
Регистрация	AMPLIFY	ELIQUIS (XVI) и (XV)	RE-LY (XVI) и (XV)
Число больных	5 285	6 202	5 128
Заболевание	глубокие венозные	глубокие венозные	глубокие венозные
Критерии включения	подтвержденный парентеральный ТГВ или ТЭЛА с ОВП (лучше)		
Длительность лечения	36 сут. (лучше) долевые дозы МНО 2-3	36 сут. (лучше) долевые дозы МНО 2-3	36 сут. (лучше) долевые дозы МНО 2-3
Начало приема новых антикоагулянтов	ОДНУ в парентеральном введении на 15-80 мг	ОДНУ в парентеральном введении на 10 мг	ОДНУ в парентеральном введении на 150 мг
Длительность исследования	6 мес.	3-12 мес.	6 мес.
Дозы новых антикоагулянтов	10 мг * 2 до 14 сут., затем 5 мг * 2	10 мг * 2 до 27 сут., затем 20 мг * 1	150 мг * 2
Тромболитики, нона-Фибринолитики, тромболитические препараты	нет	нет	нет
Интерес кровотечения	нет * 25	нет * 30	нет * 30
Смертельный или смертоподобный гематомный эпизод, ВТЭО	нет * 1	нет * 1	нет * 1
Крупные кровотечения	ОП-49% (p = 0,001)	ОП-48% (p = 0,002)	ОП-48% (p = 0,001)
Крупные и потенциально смертельные кровотечения	ОП-30% (p = 0,001)	ОП-27% (p = 0,02)	ОП-24% (p = 0,001)

ных без злокачественного новообразования НМГ как минимум не хуже антагонистов витамина К.

Иллюстрация 9. В соответствии с этими данными продленное (вплоть до 6 мес.) использование НМГ после эпизода ВТЭО рекомендуется у больных с неизлеченными злокачественными новообразованиями. Кроме того, до недавнего времени это был единственный способ длительного лечения антикоагулянтами при невозможности применения антагонистов витамина К.

Иллюстрация 10. В исследованиях новых пероральных антикоагулянтов при лечении ВТЭО оказалось, что они не уступают по эффективности подходу с ранним парентеральным введением антикоагулянта и переходом на антагонисты витамина К, но имеют преимущество в безопасности. При этом апиксабан и ривароксабан можно было использовать с самого начала лечения ВТЭО (или перейти на них в ближайшие 48 ч, если парентеральное введение антикоагулянтов уже было начато), а дабигатрана этексилат применялся вместо антагонистов витамина К после обязательного предварительного лечения парентеральными антикоагулянтами как минимум в течение 5 сут.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11



Иллюстрация 11. Соответственно, появились дополнительные схемы ведения больных с ВТЭО с использованием новых пероральных антикоагулянтов.

Иллюстрация 12. После окончания лечения антикоагулянтами ВТЭО могут рецидивировать. В таблице представлена частота рецидивов в течение ближайших 2 лет после первого эпизода ВТЭО и окончания как минимум

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 12

Частота рецидивов после первого эпизода ВТЭО в ближайшие 2 года после окончания как минимум 3-месячного лечения антикоагулянтами

Метаанализ 15 исследований

Обратный фактор риска	3,3% в год
хирургический	0,7% в год
нехирургический	4,2% в год
Неспровоцированный	7,4% в год

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 13

Вероятность рецидива после прекращения приема антагонистов витамина К у больных с первым неспровоцированным эпизодом ТГВ/ТЭЛА

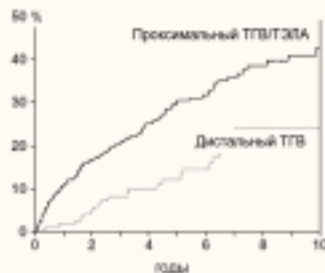


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 14

Соотношения риска и пользы длительного применения антикоагулянтов после эпизода ТГВ/ТЭЛА



3-месячного лечения антикоагулянтами по результатам метаанализа 15 исследований. Наиболее существенна частота рецидивов после первого неспровоцированного эпизода ВТЭО.

Иллюстрация 13. Рецидивирование ВТЭО после прекращения использования антикоагулянтов может продолжаться очень долго и у некоторых категорий больных частота реци-

дивов способна превысить 40% в ближайшие 10 лет.

Иллюстрация 14. Известно, что при продлении использования антикоагулянтов больные с повышенным риском рецидива ВТЭО могут получать пользу на протяжении многих лет, однако при этом будут накапливаться осложнения (прежде всего кровотечения и их необратимые последствия). Следовательно, при определении длительности вторичной профилактики ВТЭО приходится решать, при каких обстоятельствах и через какой срок риск продолжения использования антикоагулянтов перевесит ожидаемую пользу.

Иллюстрация 15. Эти соображения иллюстрируют данные метаанализа исследований с длительным (10–36 мес.) использованием антагонистов витамина К после эпизода ВТЭО у больных без злокачественных новообразований.

Иллюстрация 16. При более детальном анализе этих данных очевидно, что польза заметно превосходит опасность крупных кровотечений у больных с первым неспровоцированным, и особенно повторным неспровоцированным, эпизодом ВТЭО, в т. ч. у больных с умеренным и высоким риском кровотечений.

Иллюстрация 17. В таблице представлены современные рекомен-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 15

Продленное (на 10-36 мес.) применение антагонистов витамина К при ТГВ/ТЭЛА у больных без злокачественных новообразований

Дополнительные факторы	Более короткий срок	10-36 мес.	ОР*	95% ДИ	Δ на 1 000
Повторные венозные тромбозы/эмболические осложнения					
4 исследования (n = 1 184)	17,8%	3,8%	0,12	0,09-0,26	выгода от терапии
Крупные кровотечения					
4 исследования (n = 1 184)	1,2%	3,8%	2,63	1,2-6,78	выгода от терапии
Смертность					
4 исследования (n = 1 331)	6,3%	2,7%	0,57	0,31-1,03	- 27

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 16

Продленное (на 10-36 мес.) применение антагонистов витамина К при ТГВ/ТЭЛА у больных без злокачественных новообразований: Δ на каждую 1 000 леченных

	За 1 год	За 5 лет
Повторные венозные тромбозы/эмболические осложнения		
Первый эпизод, спровоцирован операцией	- 10	- 26
Первый эпизод, спровоцирован, не хирургия	- 44	- 132
Первый неспровоцированный эпизод	- 66	- 204
Повторный неспровоцированный эпизод	- 132	- 396
Крупные кровотечения		
У больных с низким риском кровотечения	+ 5	+ 24
У больных с умеренным риском кровотечения	+ 10	+ 48
У больных с высоким риском кровотечения	+ 20	+ 96

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 17

Длительность профилактики рецидива ТГВ/ТЭЛА

Клинические обстоятельства	Длительность
• Первый эпизод, и обратный фактор риска	• 3 (Европа, США) – 6 (Япония) мес.
• Повторный эпизод	• Непредельно долго (у большинства пациентов) при высоком риске кровотечения – хотя бы 3 мес.
• Постоянный ана-фактор	• Непредельно долго (Япо) • Обычный курс антикоагулянтов (Европа, США)
• Первый неспровоцированный эпизод	• Как минимум 3 мес. или неопределенно долго*, прежде • был эпизод, спровоцированный ТГВ или ТЭЛА, риск кровотечения низкий и достигнут стабильный уровень антикоагуляции
• Злокачественное новообразование	• Низкомолекулярный гепарин 3-6 мес. с продолжением антикоагулянтами на неопределенно длительный срок или до прекращения боли

* Длительность терапии в Европе продолжена в течение 3-6 месяцев, в Японии – до 6 месяцев. В США – до 3-6 месяцев. В Японии – до 6 месяцев. В Европе – до 3-6 месяцев. В США – до 3-6 месяцев.

дации по длительности использования антикоагулянтов у различных категорий больных с ВТЭО. Причем до недавнего времени речь шла о длительном использовании антагонистов витамина К (кроме первых 6 мес. после ВТЭО у больных со злокачественным новообразованием).

Иллюстрация 18. Целевые значения МНО при использовании

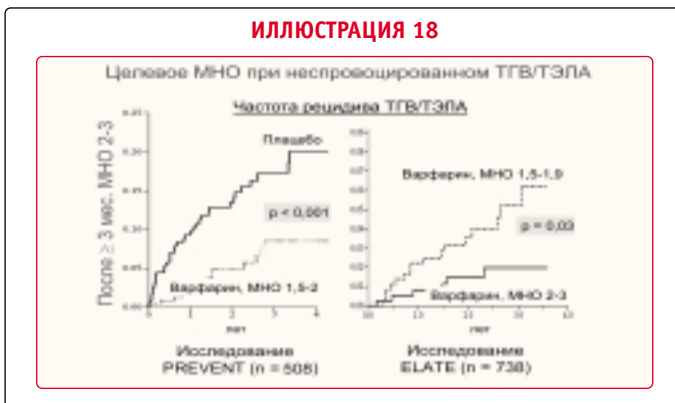


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 19

Новые пероральные антикоагулянты в длительной вторичной профилактике ВТЭО

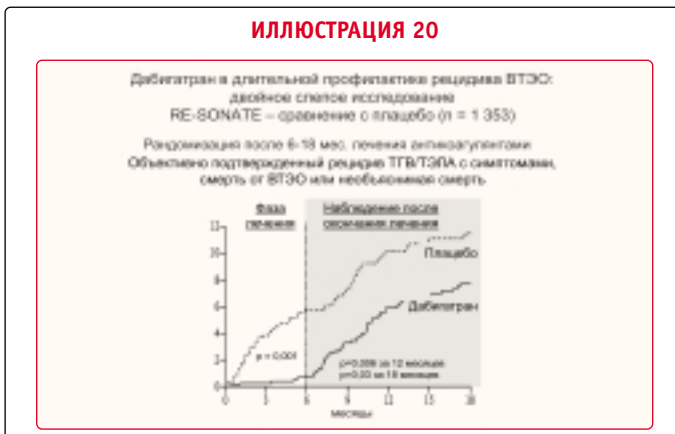
	Акселбан	Ривароксан	Дабигатран
Исследование	AMPLIFY-EXT	EMANATE-EXT	RE-SONATE
Число больных	2 482	1 186	1 353
Земля	двойное слепое		
Критерии включения	подтвержденныйprovocative ТГВ или ТЭЛА с кумуляцией без таких признаков в прогрессирующую асимптомную гемипарезию		
Длительность профилактического лечения антикоагулянтами	6-12 мес.	6-12 мес.	6-18 мес.
Лечение в группе сравнения	плацебо	плацебо	плацебо
Длительность исследования	12 мес.	6-12 мес.	6 мес.
Дозы новых антикоагулянтов	2,5 мг × 2 или 3,08 × 2	20 мг × 1	150 мг × 2
Критерии исключения	не × 25	не × 36	не × 30
Средний риск или смертельный исходный риск ВТЭО	OR -87% (p < 0,001)	OR -52% (p < 0,001)	OR -82% (p < 0,001)
Крупные кровотечения	не хуже (1,2 vs 1)	не хуже (1 vs 1)	OR -48% (p < 0,001)
Крупные и потенциально смертельные кровотечения	не хуже	OR × 5,19 (p < 0,001)	OR × 2,02 (p < 0,001)

плацебо и частота крупных кровотечений при этом не увеличивается. Исследование по прямому сопоставлению с варфарином проведено только с дабигатраном этексилатом, который показал сходную с варфарином эффективность и имел преимущество в безопасности.

Иллюстрация 20. В исследовании с использованием дабигатрана после дополнительного 6-месячного лечения, начатого в продолжение 6–18 мес. при-

антагонистов витамина К составляют 2–3. Было показано, что их уменьшение до 1,5–1,9 сопровождается снижением эффективности профилактики и не дает преимуществ в безопасности.

Иллюстрация 19. Исследования новых пероральных антикоагулянтов в продленной профилактике ВТЭО показали, что они существенно превосходят



менения антикоагулянтов, антикоагулянты были отменены, и наблюдение за больными было продолжено в течение ближайших 12 мес. За этот срок ВТЭО продолжали рецидивировать. Соответственно, получено еще одно доказательство длительности сохранения опасности рецидивов ВТЭО и целесообразности продления использования антикоагулянтов у определенных категорий больных.

Иллюстрация 21. При всей привлекательности новых пероральных антикоагулянтов у определенных категорий больных с ВТЭО они либо не изучены, либо данные об их эффективности и безопасности ограничены.

Иллюстрация 22. В длительной вторичной профилактике ВТЭО существуют свидетельства возможности применения ацетилсалициловой кислоты. По объединенным данным двух плацебо-контролируемых клинических исследований, ацетилсалициловая кислота, назначенная после 6–24-месячного приема варфарина у больных с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭО, может оказаться полезной и не способствует чрезмерному увеличению риска кровотечений. В целом представляется, что ожидаемая польза ацетилсалициловой кислоты в длительной вторичной профилактике ВТЭО меньше, чем у пероральных ан-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 21

Основные ограничения для использования новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА

- Тромбозовая, тромботическая терапия (для лечения с ранних сроков)
- Квев-фильтр
- Клиренс креатинина < 25 (апиксабан) – 30 (дабигатран, ривароксабан)
- АЛТ или АСТ > 2 (апиксабан, дабигатран) – 3 норма (ривароксабан)
- Клинически значимое заболевание печени с плохим прогнозом
- Беременность, кормление грудью
- Одновременный прием двух антиагрегантов
- Некоторые лекарственные взаимодействия
- Необходимость мониторинга уровня антикоагуляции
- Плохая приверженность к лечению
- Малая изученность при раке
- Нет данных о сравнении с низкодозированным аспирином при раке
- Малая изученность при тромбофилиях

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 22

Ацетилсалициловая кислота в длительной профилактике рецидива ВТЭО: плацебо-контролируемые исследования ASPIRE (n = 822) и WARFASA (n = 402)

Первый эпизод неспровоцированного ТГВ/ТЭЛА с симптомами После окончания 6-24-месячного приема варфарина с МНО 2-3

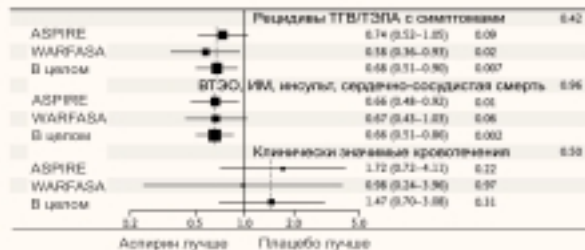


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 23

Ацетилсалициловая кислота в длительной профилактике рецидива ВТЭО. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

	Класс	Степень доказанности
У больных, которые отказываются от любых пероральных антикоагулянтов или не могут переносить ни один из них, для продленной вторичной профилактики ВТЭО можно рассмотреть использование ацетилсалициловой кислоты	IIb	B

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 24

Возможности длительной профилактики рецидива ТГВ/ТЭЛА

Антагонист витамина К	<ul style="list-style-type: none"> • Лучше плацебо • МНО 2-3 лучше, чем 1,5-2
Препараты гепарина подкожно	<ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины лучше антагониста витамина К при эпизодических новообразованиях (исучены только до 6 мес.)
Новые пероральные антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • Лучше плацебо • Не хуже антагониста витамина К с целевым МНО 2-3 • Меньше кровотечений, чем при использовании антагониста витамина К
Ацетилсалициловая кислота (после 6-34 месячного лечения антикоагулянтами)	<ul style="list-style-type: none"> • Лучше плацебо

тикоагулянтов, однако здесь необходимы результаты специально спланированных сравнительных исследований.

Иллюстрация 23. В настоящее время применение ацетилсалициловой кислоты предлагают рассматривать при продленной вторичной профилактике ВТЭО в случаях, когда невозможно применение ни одного из пероральных антикоагулянтов.

Иллюстрация 24. В таблице представлены современные возможности длительной профилактики рецидива ВТЭО.



ЗНАЧЕНИЕ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС (РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

П.С. Лагута, О.В. Каткова,
А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.П. Панченко

Лаборатория клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения Российской Федерации

Активация тромбоцитов имеет большое значение в патогенезе развития тромботических осложнений атеросклероза. Применение антитромбоцитарных препаратов у пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза при отсутствии противопоказания является нормальной практикой. Ацетилсалициловая кислота (АСК) рассматривается в качестве «золотого стандарта» антитромботической терапии. Однако эффективность АСК у различных больных неодинакова. Частота выявления этого феномена варьирует от 5 до 65%. К возможным механизмам, способным влиять на клинический эффект АСК, относится «остаточная реактивность тромбоцитов», которая может быть ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В публикации приведены результаты изучения динамики показателей агрегации тромбоцитов и содержания 11-дегидротромбоксана В₂ в моче и определения значения «остаточной реактивности тромбоцитов» у больных стабильной ИБС, получающих длительную терапию АСК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоцит, ацетилсалициловая кислота, антитромботическая терапия, Тромбо АСС, кишечнорастворимая форма, ишемическая болезнь сердца

ВВЕДЕНИЕ

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе развития тромботических осложнений атеросклероза. В настоящее время общепризнанным является назначение терапии антитромбоцитарными препаратами, при отсутствии противопоказаний, пациентам с различными клиническими проявлениями атеросклероза. Ацетилсалициловая кислота (АСК), чья эффективность и безопасность под-

тверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами [1], и на сегодняшний день рассматривается в качестве золотого стандарта антитромботической терапии. Вместе с тем эффективность АСК у различных больных неодинакова. Такая вариабельность эффекта АСК на риск развития сосудистых событий, с одной стороны, а также «недостаточное» подавление функции тромбоцитов по результатам лабораторных анализов — с другой, получили в медицинской литературе

обозначение терминами *резистентность, невосприимчивость* или *остаточная реактивность тромбоцитов*. Частота выявления этого феномена варьирует среди различных групп больных, а также сильно зависит от используемого лабораторного метода определения (от 5 до 65%) [2]. Среди возможных механизмов, способных влиять на клинический эффект АСК, рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), образование тромбоксана A_2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, конкурентное взаимодействие с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются АСК и пр. [3, 4]. Среди других причин снижения эффективности АСК наиболее часто указываются: недостаточная приверженность пациентов к лечению, а также заболевания, при которых нарушается всасывание препарата в желудке и метаболизм в печени.

Однако детально механизмы *остаточной реактивности тромбоцитов* не изучены. В некоторых, но далеко не во всех исследованиях выявленная по результатам лабораторных анализов высокая *остаточная реактивность тромбоцитов* ассоциировалась с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5–7]. Кроме того, не существует единого мнения о том, какой из лабораторных тестов можно считать наиболее пригодным для выявления лиц с высокой *остаточной реактивностью тромбоцитов* и, тем более, какие существуют пути ее преодоления.

В связи с вышесказанным целью нашего исследования было: у больных стабильной ИБС изучить динамику показателей агрегации тромбоцитов и содержания 11-дегидротромбоксана B_2 в моче до и на протяжении дли-

тельной терапии АСК и, сопоставив эти данные с клиническими исходами, развившимися у больных на протяжении длительного проспективного наблюдения, определить значение *остаточной реактивности тромбоцитов*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 150 больных (126 мужчин и 24 женщины) стабильной ИБС, средний возраст $60,5 \pm 9,3$ года. В исследование включались пациенты как с запланированным аортокоронарным шунтированием ($n = 77$), так и лечившиеся консервативно ($n = 73$). Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*. Большинство больных характеризовалось наличием распространенного атеросклеротического поражения и основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Все пациенты прошли обследование, которое включало в себя оценку клинического состояния, рутинные клинические и биохимические анализы, ЭКГ. Диагноз ИБС верифицировали с помощью нагрузочных тестов (тредмил-тест, или велоэргометрическая проба, или чреспищеводная электрическая стимуляция сердца), у 114 пациентов была проведена коронароангиография. Для диагностики атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов использовали ультразвуковую доплерографию, доплеровское и цветное дуплексное ангиосканирование.

Агрегация тромбоцитов проводилась по методу Born [8] на двухканальном лазерном анализаторе LA 230 НФП «Биола». В качестве индукторов агрегации использовали раствор арахидоновой кислоты 0,5 мг/мл, растворы АДФ в конечных концентрациях $1,0 \times 10^{-6}$ М и $10,0 \times 10^{-6}$ М. При анализе учитывалась величина максимальной агрегации тромбоцитов (АТ).

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных (n = 150)

Распространенность атеросклеротического поражения, N (%)	
ИБС: стенокардия напряжения II—III ФК	150 (100%)
ИМ в анамнезе (≥ 6 мес.)	81 (54%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, (стенозы ≥ 20%)	137 (91%)
ОНМК/ТИА в анамнезе (≥ 6 мес.)	13 (9%)
Клинические симптомы цереброваскулярной недостаточности	78 (52%)
Атеросклероз почечных артерий (стенозы ≥ 50%)	13 (9%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей (стенозы < 50%)	71 (47%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей (стенозы ≥ 50%)	23 (15%)
Клинические симптомы перемежающейся хромоты	29 (19%)
Реконструктивные операции на различных сосудистых бассейнах в анамнезе (≥ 6 мес.)	31 (21%)
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, N (%)	
Индекс массы тела (кг/м ²)	29 ± 0,5
Артериальная гипертония	127 (85%)
Нарушение углеводного обмена (сахарный диабет + нарушение толерантности к глюкозе)	58 (39%)
Курение в анамнезе	98 (65%)
Общий холестерин > 4,5 ммоль/л	125 (83%)
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	67 (45%)

Определение метаболитов арахидоновой кислоты в моче. Измерение 11-дегидротромбоксана В₂ (11-dTXB₂) в моче проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа производства Neogen. Креатинин определялся с помощью реакции с пикриновой кислотой (набор реактивов производства BioSystems). Результаты представлены в виде нг 11-dTXB₂/ммоль креатинина.

Д-димер определялся количественно иммуноферментным методом с использованием наборов Asserochrom фирмы Diagnostica Stago (нормальные значения Д-димера крови <400 нг/мл).

В исследование не включали больных, перенесших в ближайшие 6 мес. острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, хирургические вмешательства на сосудах или полостные операции, а также больных с плохо контролируемой артериальной гипертонией, с почеч-

ной (уровень креатинина выше 200 мкмоль/л) и печеночной недостаточностью (повышение содержания трансаминаз более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормальных значений), с некомпенсированным сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями и анемией. Кроме того, в исследование не включали больных с известной непереносимостью АСК, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Обязательным условием для участия в исследовании было отсутствие терапии АСК в течение 7–10 дней до момента включения. Другие препараты назначались при наличии показаний в соответствии с рекомендациями, полученными на основе медицины доказательств.

Протокол исследования. Все больные получали АСК в дозе 100 мг в сутки в кишечнорастворимой форме (препарат Тромбо АСС ком-

пани «Валеант»). Взятие образцов крови из вены для регистрации АТ, сбор образцов мочи для определения 11-дТХВ₂ производились исходно (до назначения АСК), на 7–10-е сут., через 1 и 6 мес. терапии АСК. Д-димер был определен ретроспективно в образцах крови, взятых исходно и через 6 мес. лечения. При наступлении конечной точки показатели функции тромбоцитов и содержание Д-димера оценивались по результатам визита, максимально приближенного к событию.

Продолжительность наблюдения за больными составляла 5 лет или до наступления конечной точки. Судьба больных выяснялась путем опроса пациентов или их ближайших родственников по телефону, а также анализа основной медицинской документации (выписки из историй болезни, свидетельства о смерти). Контакты с больными осуществлялись исходно, через 10 дней, один, шесть месяцев и ежегодно от начала исследования. Регистрировались сроки начала и окончания наблюдения, а также даты и характер исходов (конечной точки).

В качестве конечной точки учитывалась суммарная частота следующих событий: сердечно-сосудистая смерть, ОКС (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия), ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), периферические тромбоемболические осложнения, потребность в реваскуляризации различных сосудистых бассейнов.

Статистическая обработка результатов.

Результаты обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica версия 6.0. Учитывая непараметрическое распределение показателей, для сравнения количественных признаков использовались критерии Уилкоксона и Манна — Уитни. Для оценки качественных признаков применялся критерий Фишера. При параметрическом характере распределения данные представлены как $M \pm SD$, при непараметрическом — как медиана (25–75-й про-

центили). Статистически достоверными считались различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Характеристика исходных значений изучаемых показателей у больных стабильной ИБС

При анализе показателей, характеризующих функцию тромбоцитов (11-дТХВ₂, АТ при использовании различных индукторов), а также содержания Д-димера у исследуемых больных обращал на себя внимание большой разброс их исходных значений и непараметрический характер распределения (табл. 2). У значительного числа больных величины максимальной АТ были исходно низкими, что затрудняло дальнейшую оценку динамики данного показателя. Так, при использовании в качестве индуктора арахидоновой кислоты (АК) значения АТ менее 10% регистрировались у 60 (40%) больных. Содержание Д-димера у большинства (105 или 70%) исследуемых пациентов было выше верхней границы нормальных значений распределения данного показателя (<400 нг/мл). У 7 (5%) больных был выявлен крайне высокий уровень 11-дТХВ₂ (>2 000 нг/ммоль).

Мы проанализировали возможную взаимосвязь между показателями, характеризующими функцию тромбоцитов, содержанием Д-димера и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (мужской пол, возраст > 65 лет, курение в анамнезе, наличие артериальной гипертензии, нарушения углеводного обмена, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, перенесенный инфаркт миокарда и реконструктивные операции на различных сосудистых бассейнах в анамнезе). Были выявлены следующие зависимости. Значения 11-дТХВ₂ имели тенденцию к повышению у женщин: 801 (553–1 302) vs 656 (513–881)



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

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

Пер. Уд. П NО13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС[®]

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



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



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И ФАРМАЦЕВТОВ

1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Sorbus, апрель 2013

2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель: «Ланнаер Хайльмиталь ГмбХ», Австрия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболова, д. 31, стр. 5

 VALEANT

ТАБЛИЦА 2. Динамика изучаемых показателей функции тромбоцитов и Д-димера на терапии АСК (n = 150)

Показатель/время исследования	Исходно (без терапии АСК)	7–10-е сут. терапии АСК	1 мес. терапии АСК	6 мес. терапии АСК
11-дТХВ ₂ , нг/ммоль	674 (514–939)	477* (331–692)	420* (333–599)	337* (252–455)
АТ (индуктор АК), %	13 (4,6–24,8)	1,4* (0–6,8)	0,6* (0–4,1)	0,5* (0–2,2)
АТ (индуктор АДФ 1,0 × 10 ⁻⁶ М), %	2,1 (0–8,1)	0,9* (0–3,1)	0,8* (0–2,7)	1,8 (0,4–3,7)
АТ (индуктор АДФ 10,0 × 10 ⁻⁶ М), %	15 (6,4–29,4)	6,8* (3,0–13,9)	8,1* (4,3–18,4)	8,3* (4,1–21)
Д-димер, нг/мл	499 (370–758)			674 (470–1218)*

* p < 0,01 vs исходно.

нг/ммоль, p = 0,07, а также у пациентов с гиперхолестеринемией: 722 (530–1 018) vs 593 (477–663) нг/ммоль, p = 0,003. Следует отметить, что женщин в данном исследовании было мало (n = 24), равно как и лиц с целевыми значениями общего холестерина крови <4,5 ммоль/л (n = 25). Величины АТ, индуцированные АК и низкими концентрациями АДФ, были несколько выше в возрастной группе старше 65 лет: 16,4 (5,5–26,5) vs 11,5 (3,8–23,9), p = нд и 3,3 (0,4–14,6) vs 1,6 (0–5,95), p = 0,02, и у этих же больных определялось наиболее высокое содержание Д-димера: 582 (401–1 060) vs 442 (340–615) нг/мл, p < 0,01. У лиц с сахарным диабетом отмечены более высокие значения АТ, индуцированной АК: 16,5 (8,9–30,4) vs 10,7 (3,2–21,7), p = 0,03. У пациентов с анамнезом реконструктивных операций на сосудах величины АТ, индуцированные АК и низкими концентрациями АДФ, были ниже: 6,0 (2,2–21,3) vs 13,7 (6,6–25,9), p = 0,06 и 0,7 (0–5,3) vs 2,5 (0–11,2), p = 0,04. Значения Д-димера оказались выше у лиц с более низким содержанием холестерина 579 (431–1124) vs 488 (362–710) нг/мл, p = 0,07 и триглицеридов крови 548 (398–950) vs 471 (345–590) нг/мл, p = 0,03, что, вероятно, носило случайный характер.

Не было выявлено зависимостей между исходными показателями, характеризующими

функцию тромбоцитов *in vivo* и *in vitro*, а именно между содержанием 11-дТХВ₂ в моче, величинами АТ, а также уровнем Д-димера.

2. Динамика показателей функции тромбоцитов и Д-димера у больных ИБС на терапии АСК

Через 7–10 дней после назначения АСК уровень 11-дТХВ₂ достоверно снизился с 674 (514–939) до 477 (331–692) нг/ммоль, p < 0,0001, в среднем на 27,8% от исходных величин (табл. 2). 11-дТХВ₂ продолжал снижаться по мере лечения АСК: через один месяц терапии его содержание составило 420 (333–599) нг/ммоль, p < 0,0001, а через шесть месяцев лечения – 337 (252–455) нг/ммоль, p < 0,0001. К шестому месяцу терапии АСК снижение 11-дТХВ₂ в среднем составило 49,4% от исходного уровня. Степень снижения уровня 11-дТХВ₂ определялась его исходными значениями (наибольшая у лиц с высокими исходными значениями 11-дТХВ₂ – r = 0,71, p < 0,0001). Вместе с тем у 25 или 16,6% больных отсутствовало снижение 11-дТХВ₂ или оно было очень незначительным (менее 15% от исходных значений).

Величины максимальной АТ, индуцированной АК, снизились к 10-м сут. назначения АСК с 13 (4,6–24,8) до 1,4 (0–6,8), p < 0,0001, в среднем на 57% (p < 0,0001) от исходных значений и остава-

лись низкими в течение всего периода наблюдения. Через 6 мес. терапии АСК значения АТ составили 0,5 (0—2,2), т. е. снижение составило 68% от исходного уровня (*табл. 2*). В меньшей степени на терапии АСК снизились величины АТ, индуцированные АДФ. Среднее снижение величин АТ, индуцированной АДФ, в конечной концентрации $10,0 \times 10^{-6}$ М составило 35%, а при использовании АДФ в концентрации ($1,0 \times 10^{-6}$ М) среднее снижение оценить не удалось из-за низких величин АТ. Степень снижения величин АТ определялась их исходными значениями (наибольшая у лиц с более высокими исходными значениями $r = 0,5—0,8$, $p < 0,0001$). У 27, или 18% больных, на терапии АСК отсутствовало снижение или даже отмечалось повышение величин максимальной АТ, индуцированной АК. Большинство из этих больных имели исходно низкие значения АТ. Зависимостей между динамикой АТ и 11-дТХВ₂ не прослеживалось. Лишь у 4 больных было отмечено синхронное отсутствие снижения 11-дТХВ₂ и величин АТ индуцированной АК.

За время наблюдения отмечалось достоверное повышение содержания Д-димера с 499 (370—758) до 674 (470—1218) нг/мл (*табл. 2*). Как уже ранее было отмечено, исходное содержание Д-димера было связано с возрастом. Средний возраст больных со значениями Д-димера, превышающими норму (≥ 400 нг/мл), $n = 105$, составил $62,2 \pm 8,8$ года, а больных с нормальным уровнем Д-димера — $56,1 \pm 9,7$ года, $n = 45$, $p < 0,001$. Отличий в клинической характеристике между указанными подгруппами не наблюдалось. В большей степени повышение Д-димера было отмечено у лиц с более высоким его исходным содержанием ($r = 0,37$, $p < 0,0001$).

3. Динамика изучаемых показателей у больных с клиническими исходами

Средняя продолжительность периода наблюдения составила $4,7 \pm 1,7$ года. Были отмечены

следующие сердечно-сосудистые события: 2 случая сердечно-сосудистой смерти, 10 ОКС, из них 2 фатальных, 13 инсультов/ТИА, из них 2 фатальных, 32 процедуры эндоваскулярных вмешательств (27 на коронарных, 4 почечных и 1 — внутренней сонной артерии — ВСА), 6 внеплановых операций аортокоронарного шунтирования (АКШ), 3 эндартерэктомии из ВСА, 1 аортобедренное шунтирование, 1 эпизод тромбоза полости левого желудочка, 1 тромбоз эмболия почечной артерии — всего 69 событий у 54 больных. Среди 77 пациентов с запланированной на этапе включения в исследование процедурой АКШ сосудистые события отмечались у 22 (28,5%), а среди 73 лечившихся консервативно — у 32 (43,8%), различия статистически недостоверны. За первый год наблюдения конечные точки регистрировались у 27 больных (у 13 и 14 из групп, перенесших плановое АКШ и не перенесших соответственно). В последующий период наблюдения сердечно-сосудистые события отмечались у 12 (15,6%) пациентов из группы АКШ и 21 (28,8%) из группы лечившихся консервативно ($p = \text{нд}$).

Анализ динамики 11-дТХВ₂ у перенесших сосудистые события (группа 2) в сравнении с теми, у которых за период наблюдения сосудистых событий не отмечалось (группа 1), выявил тенденцию к меньшему снижению данного показателя среди перенесших сосудистые события, через 1 и 6 мес. приема АСК (*табл. 3*). Наименьшее снижение 11-дТХВ₂ наблюдалось в подгруппе больных, у которых конечные точки регистрировались в течение первого года, как в сравнении с теми, кто пережил период наблюдения без осложнений, так и с перенесшими сосудистые события в срок более 1 года (*рис. 1*).

При анализе динамики АТ с использованием различных индукторов на фоне терапии АСК более высокие агрегационные ответы также

ТАБЛИЦА 3. Динамика показателей функции тромбоцитов и Д-димера у больных, переживших период наблюдения без сосудистых событий (группа 1, n = 96) и перенесших сосудистые события (группа 2, n = 54)

Показатель/ время исследования		Исходно (без терапии АСК)	7—10-е сут. терапии АСК	1 мес. терапии АСК	6 мес. терапии АСК
11-дТХВ ₂ , нг/ммоль	Группа 1	717 (514—932)	509* (330—704)	404* (315—551)	327*(241—412)
	Группа 2	647 (531—939)	434* (333—646)	465* (371—686)	363*(259—524)
	P 1-2	нд	нд	0,07	0,07
АТ (индуктор АК), %	Группа 1	13,6 (6,0—23,5)	1,3* (0—5,6)	0,7* (0—6,4)	0,6* (0—2,4)
	Группа 2	10,4 (3,4—27,7)	1,4* (0—8,5)	0,6* (0—2,8)	0,5* (0—1,9)
	P 1-2	нд	нд	нд	нд
АТ (индуктор АДФ 10,0 x 10 ⁻⁶ М), %	Группа 1	15,3 (6,4—30,2)	5,8* (2,5—13)	9,0** (4,4—21)	8,4** (4,6—21)
	Группа 2	15,0 (6,4—27,8)	8,4* (4,2—15)	7,3** (4,2—16,7)	8,3** (3,4—25,7)
	P 1-2	нд	0,057	нд	нд
АТ (индуктор АДФ 1,0 x 10 ⁻⁶ М), %	Группа 1	1,9 (0—12,5)	0,7* (0—2,8)	0,6* (0—2,8)	1,9 (0,2—3,5)
	Группа 2	2,7 (0—6,6)	1,9 (0—4,7)	1,0** (0—2,5)	1,8 (0,6—4,6)
	P 1-2	нд	0,07	нд	нд
Д-димер, нг/мл	Группа 1	496 (386—898)			641* (470—1212)
	Группа 2	526 (337—670)			734* (474—1330)
	P 1-2	нд			нд

*p < 0,01 vs исходно, ** p < 0,05 vs исходно.

РИСУНОК 1. Динамика 11-дТХВ₂ на терапии АСК у исследуемых больных

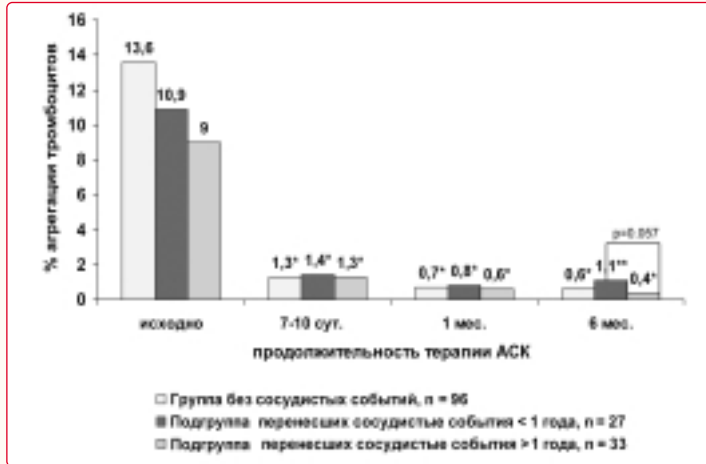


*p < 0,01 vs исходно

отмечались в подгруппе больных, у которых конечные точки регистрировались в течение первого года, как в сравнении с теми, кто пережил период наблюдения без осложнений, так и с перенесшими сосудистые события в срок более 1 года (табл. 3, рис. 2—4).

Как уже было отмечено, за период наблюдения у исследуемых больных наблюдалось повышение содержания Д-димера. Уровень Д-димера достоверно повышался как у лиц, перенесших

РИСУНОК 2. Динамика АТ, индуцированной арахидоновой кислотой, на терапии АСК у исследуемых больных

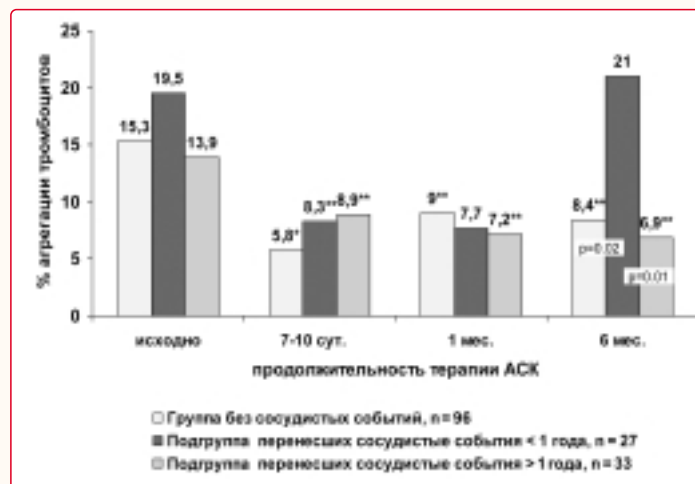


*p < 0,01 vs исходно, ** p < 0,05 vs исходно

сосудистые события, так и у пациентов, благополучно переживших период наблюдения (табл. 3). При анализе отдельных подгрупп наибольшее повышение Д-димера, но без статис-

сервативно, показал, что уровень Д-димера как исходно, так и после 6 мес. наблюдения был несколько выше у лиц, перенесших оперативное лечение (p < 0,09). Мы отдельно проанализировали динамику Д-димера у подгруппы получающих НПВП (рис. 5) и выявили его достоверное повышение. У всех остальных больных, не принимавших НПВС и переживших период наблюдения без осложнений, статистически значимой динамики данного показателя не отмечалось.

РИСУНОК 3. Динамика АТ, индуцированной 10,0 x 10⁻⁶ М АДФ, на терапии АСК у исследуемых больных



*p < 0,01 vs исходно, ** p < 0,05 vs исходно

тической разницы было отмечено у больных, перенесших сосудистые события в первый год наблюдения (табл. 3 и рис. 5), в сравнении с теми, у кого сосудистые события отмечались в последующем, а также с пережившими период наблюдения без осложнений. Среди других возможных причин повышения Д-димера рассматривалось влияние оперативного вмешательства. Анализ результатов подгрупп, перенесших АКШ и лечившихся кон-

ОБСУЖДЕНИЕ

АСК традиционно считается основой антитромботической терапии пациентов с атеросклероти-

РИСУНОК 4. Динамика АТ, индуцированной $1,0 \times 10^{-6}$ М АДФ, на терапии АСК у исследуемых больных



* $p < 0,01$ vs исходно, ** $p < 0,05$ vs исходно

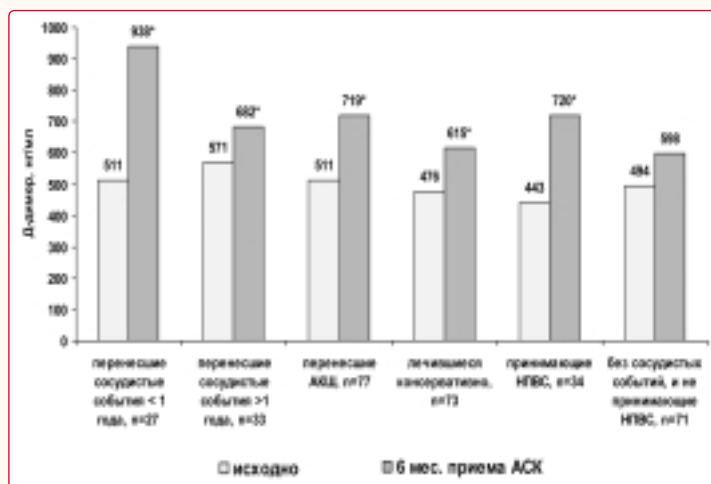
ческим поражением различной локализации. Вместе с тем значительное число больных, несмотря на регулярный ежедневный прием АСК, переносят сердечно-сосудистые осложнения. Несмотря на то что хорошо известен механизм действия АСК, связанный с блокадой одного, хотя и важного пути активации тромбоцитов, а именно ингибирования образования тромбоспандина A_2 , остаются попытки определить связь между риском развития тромботических осложнений атеросклероза и феноменом *остаточной реактивности тромбоцитов*, выявляемым по данным лабораторных исследований у ряда больных, принимающих АСК.

Целью настоящей работы было сопоставление результатов двух различных лабораторных методик исследования функции тромбоцитов — оптической агрегации по Борну и определения 11-дегидротромбоспандина B_2 в моче, отражающих активацию тромбоцитов *in vivo* и *in vitro*, и попытка оценки с их помощью влияния АСК на прогноз больных стабильной ИБС.

В исследование было включено 150 больных стабильной ИБС. У большинства из них наблю-

дался распространенный характер атеросклеротического поражения (атеросклероз брахиоцефальных артерий был выявлен у 91%, артерий нижних конечностей у 47%), более поло-

РИСУНОК 5. Динамика Д-димера на терапии АСК в различных подгруппах исследуемых больных



* $p < 0,01$ vs исходно

вины ранее перенесли инфаркт миокарда и у 20% уже были реконструктивные операции на различных сосудистых бассейнах в анамнезе. О тяжести коронарного атеросклероза говорит тот факт, что у половины больных на этапе включения было запланировано проведение АКШ. Из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: у абсолютного большинства имелась артериальная гипертония, нецелевые значения показателей липидного обмена, курение в анамнезе и почти у 40% отмечалось нарушение углеводного обмена. Пациенты, включенные в исследование, представляли собой группу «тяжелых» больных, реально встречающихся в клинической практике. Несмотря на проводимую медикаментозную терапию и процедуры реваскуляризации, у более трети из них за пятилетний период наблюдения отмечались сердечно-сосудистые события (в ряде случаев повторные).

У больных, перенесших сразу после включения операцию АКШ, сосудистых событий, за исключением первого года наблюдения, было меньше, чем у лечившихся консервативно, хотя различия оказались статистически недостоверны. Об исходной активации системы свертывания крови у большинства исследованных больных свидетельствуют повышенные значения содержания Д-димера (≥ 400 нг/мл). Уровень Д-димера отражает не только активацию системы фибринолиза в ответ на повышенное тромбинообразование, но и является маркером распространенности атеросклеротического поражения [9, 10], что мы и наблюдали у исследуемых больных. В патоморфологических исследованиях фрагменты поперечно-сшитого фибрина (Д-димера) обнаруживали в местах атеросклеротического поражения, и его участие в атерогенезе связано со стимуляцией пролиферации гладкомышечных клеток и миграции мо-

ноцитов [11]. В нашем исследовании наиболее высокое исходное содержание Д-димера было отмечено у пациентов старше 65 лет. Связь повышения содержания Д-димера с увеличением возраста ранее была отмечена во многих работах [10, 12], в то же время зависимость данного показателя от других сердечно-сосудистых факторов риска прослеживается не во всех исследованиях [13].

В исследование включались лица, не принимавшие АСК в течение 7–10 дней, таким образом, мы имели возможность оценить показатели функции тромбоцитов у больных стабильной ИБС на «чистом фоне». Для изучения влияния АСК на показатели функции тромбоцитов мы выбрали два наиболее широко применяемых лабораторных метода оценки, отражающих именно тромбоксан A_2 -зависимый путь активации тромбоцитов. Первый — непосредственное определение стабильного метаболита тромбоксана A_2 — 11-дТХВ₂ в моче. Однако этот метод, как и определение тромбоксана V_2 в крови, не является строго специфичным и отражает образование тромбоксана A_2 не только в тромбоцитах, но и в макрофагах и эндотелиальных клетках под действием ЦОГ-2.

Второй метод (еще менее специфичный) — это оптическая агрегация тромбоцитов по Борну с использованием в качестве индуктора арахидоновой кислоты, являющейся непосредственным предшественником тромбоксана A_2 , который образуется из нее в тромбоцитах под действием ЦОГ-1. Среди многих причин, которые ограничивают возможности агрегатометрии, следует отметить: сильную зависимость от преаналитических условий, разнообразие методик при отсутствии стандартизации и системы контроля качества, что не позволяет выработать единые критерии диагностики.

При анализе кривых распределения был отмечен большой разброс исходных значений 11-дТХВ₂. Кривая распределения была сдвинута влево, в сторону более низких величин. Однако было выявлено семь больных (5%), с крайне высокими значениями 11-дТХВ₂, превышающими 2 000 нг/ммоль, при этом каких-либо существенных отличий в исходных клинических и лабораторных показателях от основной группы у них не наблюдалось. Достоверно более высокие значения 11-дТХВ₂ были отмечены у пациентов с гиперхолестеринемией, что совпадает с результатами других исследований [14]. Хотя следует отметить, что лиц с целевыми значениями общего холестерина крови <4,5 ммоль/л было мало (n = 24).

Неправильным оказалось и распределение исходных значений АТ. Более высокие величины АТ оказались у лиц в возрастной группе старше 65 лет и у больных сахарным диабетом, что вероятно отражает влияние факторов риска на функцию тромбоцитов. Вместе с тем у значительного числа больных (40%) величины максимальной АТ были исходно низкими. В предыдущем фрагменте работы [15] мы проанализировали средние значения АТ у больных ИБС до начала терапии АСК и определили, что они были существенно ниже, чем у здоровых пациентов контрольной группы. Вероятно следующее объяснение полученным данным. Тест агрегации тромбоцитов регистрирует склеивание тромбоцитов *in vitro* после добавления агониста. В условиях системного кровотока у больных ИБС, в особенности при распространенном атеросклеротическом поражении, тромбоциты постоянно подвергаются воздействию различных агонистов, что в конечном итоге может привести к их истощению и уменьшению количества рецепторов на их поверхности по типу механизма «down

regulation». Как результат, в тесте *in vitro* значения АТ могут быть ниже, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, ранее в других наших работах были получены данные о снижении агрегационной способности тромбоцитов у клинически более «тяжелых» больных, при обострениях ИБС [16] и при распространенном характере атеросклеротического поражения [17]. В данном исследовании наиболее низкие агрегационные ответы наблюдались у пациентов с анамнезом реконструктивных сосудистых операций. В нашем исследовании не удалось проследить зависимости между исходными значениями изучаемых показателей функции тромбоцитов, Д-димера и частотой развития конечных точек, что, вероятно, связано с тем, что у большинства больных отмечался распространенный характер атеросклеротического поражения и активация системы свертывания крови.

На терапии АСК наблюдалось подавление функции тромбоцитов — достоверно снижались содержание 11-дТХВ₂ в моче и величины АТ в большей степени по мере удлинения сроков лечения. Более выраженное снижение величин АТ было отмечено при использовании в качестве индуктора АК в сравнении с АДФ, что закономерно отражает блокаду тромбоксан А₂-зависимого пути активации тромбоцитов под действием АСК. Степень снижения как уровня 11-дТХВ₂ в моче, так и величин АТ зависела от их исходного содержания. Нам не удалось обнаружить корреляций как между исходными значениями этих двух показателей, так и их динамикой на терапии АСК. У 25 (16,6%) больных не наблюдалось значимого снижения 11-дТХВ₂ в моче и у 27 (18%) снижения величин АТ, индуцированной АК, при этом только у 4 пациентов было отмечено отсутствие снижения обоих показателей. Следует подчерк-

нуть, что и другие авторы указывают на плохое совпадение результатов различных методов оценки действия АСК. Так, в исследовании Lordkipanidze et al. [18] при сравнении шести лабораторных тестов частота выявления больных, «устойчивых» к действию АСК, составила от 4 до 59,5%. Агрегация тромбоцитов является далеко не идеальным тестом для оценки способности АСК угнетать функцию тромбоцитов. Как мы уже отмечали, у 40% наших больных до начала терапии АСК величины АТ были низкими, что затрудняло их какую-либо дальнейшую оценку. Более специфичным методом оценки антитромбоцитарного действия АСК считается определение 11-дТХВ₂ в моче. В нашем исследовании у больных с «низкими» агрегационными ответами исходное содержание и динамика 11-дТХВ₂ на терапии АСК не отличались от средних значений по всей группе [15]. Метод определения 11-дТХВ₂ в моче является трудоемким, дорогостоящим, не является строго специфичным (на него могут оказывать влияние различные воспалительные реакции) и также не стандартизирован.

Среди больных, разделенных по времени возникновения конечной точки на подгруппы, наименьшее снижение 11-дТХВ₂ в моче и величин АТ было отмечено у тех, кто перенес сосудистые события в срок менее 1 года, т. е. в период, когда осуществлялось непосредственное мониторирование показателей функции тромбоцитов. Вместе с тем мы не получили данных о том, что у лиц с отсутствием значимого снижения 11-дТХВ₂ в моче или величин АТ конечных точек было больше. Что же отражают полученные нами результаты? Они подтверждают мнение экспертов [19] о том, что высокая *остаточная реактивность тромбоцитов* на терапии АСК скорее может свидетельствовать о плохой комплаентности пациентов, недостаточ-

ной абсорбции препарата, особенно при приеме его кишечнорастворимых форм, взаимодействии между лекарствами (прием НПВП), ускоренном обмене тромбоцитов (операция АКШ), и все эти причины имеют непосредственную связь с развитием тромботических осложнений. У очень небольшого числа пациентов наблюдается отсутствие подавления тромбоксана А₂ под действием обычных терапевтических доз АСК, связанное с генетическими причинами (невозможность ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов). Кроме того, в связи с тем, что большинство из существующих в настоящее время методик не являются специфичными для АСК, а скорее отражают общий статус активации тромбоцитарного звена гемостаза, рутинное мониторирование функции тромбоцитов на терапии АСК признано нецелесообразным [20]. АСК должна назначаться прежде всего с учетом клинических показаний и противопоказаний.

В нашем исследовании у большинства больных, несмотря на подавление функции тромбоцитов на фоне терапии АСК, отмечалось сохранение активации системы свертывания крови. Наибольшее повышение Д-димера было отмечено у больных, перенесших сосудистые события в первый год наблюдения. Среди других причин повышения уровня Д-димера следует рассматривать влияние оперативного вмешательства и прием НПВП. Полученные данные, с одной стороны, еще раз свидетельствуют об ограниченной ценности мониторирования функции тромбоцитов, а с другой стороны, говорят о недостаточной эффективности монотерапии АСК у лиц с распространенным атеросклеротическим поражением и необходимости поиска оптимальной комбинации АСК с другими антитромботическими препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование не выявило взаимосвязи между исходными показателями, характеризующими функцию тромбоцитов *in vivo* (11-дТХВ₂ в моче) и *in vitro* (агрегация тромбоцитов), и содержанием Д-димера у больных стабильной ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением.

За пятилетний период наблюдения у 36% больных отмечались конечные точки. У пациентов, перенесших сразу после включения операцию АКШ, сосудистых событий, за исключением первого года наблюдения, было меньше, чем у лечившихся консервативно.

Практически у всех больных на терапии АСК было отмечено снижение уровня 11-дТХВ₂ в моче и величин агрегации тромбоцитов. Степень снижения как уровня 11-дТХВ₂ в моче, так и величин АГ определялась их исходными значениями. Корреляций между динамикой уровня 11-дТХВ₂ и величинами АГ на терапии АСК обнаружено не было. Одновременное неснижение 11-дТХВ₂ в моче и величин АГ на терапии АСК было отмечено только у 4 больных.

Через шесть месяцев у всех больных, постоянно принимающих АСК, наблюдалось достоверное повышение содержания Д-димера,

включая больных, переживших период наблюдения без осложнений. Уровень Д-димера в наибольшей степени повышался у больных, перенесших сосудистые события в первые шесть месяцев наблюдения, а также у пациентов, принимающих НПВП после операции АКШ.

Результаты нашего наблюдения подтвердили данные других исследований о том, что АСК должна назначаться больным на основании имеющихся клинических показаний, а мониторинг функции тромбоцитов на фоне терапии АСК с помощью оптической агрегации по Борну и определения 11-дТХВ₂ в моче не стоит использовать для оценки прогноза сердечно-сосудистых событий у больных стабильной ИБС. Кроме того, назначение АСК в кишечнорастворимой форме уменьшает ее прямое раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудка.

Длительно сохраняющееся повышение Д-димера у больных стабильной ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением указывает на необходимость усиления антитромботической терапии, клиническая эффективность которой требует доказательств в крупных рандомизированных исследованиях.



ИСТОЧНИКИ

1. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.*, 2002, 324: 71–86.
2. Snoep JD, Hovens MM et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern Med.*, 2007, 167: 1593–9.
3. McKee SA, Sane DS, Deliagyris EN. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review of Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Thromb Haemost.*, 2002, 88: 711–5.
4. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanism and clinical read-outs. *J. Thromb Haemost.*, 2003, 1: 1710–13.
5. Krasopoulos G, Brister SJ, Buchanan MR. Aspirin «resistance» and risk of morbidity: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.*, 2008, 336: 195–8.
6. Stone GW, Witzenbichler B et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013, 382: 614–23.

7. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdeinoor M, Arnesen H. High on-aspirin platelet reactivity and clinical outcome in patient with stable coronary artery disease: results from ASCEN (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J. Am. Heart Assoc.*, 2012: e000703.
8. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J. Physiol. (Lond)*, 1962, 162: 67–68.
9. Reich LM, Heiss G et al. Ankle-brachial index and hemostatic markers in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study cohort. *Vasc. Med.*, 2007, 12 (4): 267–73.
10. Lee AJ, Fowkes GR, Lowe GD, Rumley A. Determinants of fibrin D-dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15 (8): 1094–7.
11. Stegner M, Vene N, Bozic M. Do haemostasis activation markers that predict cardiovascular disease exist? *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2003/2004, 33: 302–8.
12. Rumley A, Emberson JR et al. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60–79 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 4 (5): 982–87.
13. Danesh J, Whincup P et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation*, 2001, 103: 2323–7.
14. Bruno A, McConnell JP, Manbach HH et al. Aspirin and urinary 11-dehydrothromboxane B2 in African American stroke patients. *Stroke*, 2002, 33: 57–60.
15. Лагуга П.С., Каткова О.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Деев А.Д., Панченко Е.П. «Резистентность» к аспирину у больных стабильной ИБС. *Кардиология*, 2010, 11: 4–11
16. Шалаев С.В., Панченко Е.П., Масенко В.П. и др. Впервые возникшая стенокардия: функциональная активность тромбоцитов. *Кардиология*, 1988, 7: 63–68.
17. Komarov A, Dobrovolsky A, Karpov Yu, Panchenko EP et al. D-Dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Hear J*, 2002, 23 (16): 1309–16.
18. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaer E et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patient with stable coronary artery disease. *Eur Hear J*, 2007, 28: 1702–8.
19. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Hear J*, 2011, 32: 2922–32.
20. Aradi D, Storey RF, Kamocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Hear J*, 2014, 35: 209–215.

ПРОБЛЕМА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА «НОВЫХ» АНТИКОАГУЛЯНТОВ

О.О. Шахматова

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Высокая распространенность тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловила широкое применение в клинической практике антикоагулянтной терапии. Длительное время основным антикоагулянтом, применяемым по этим показаниям, был препарат варфарин. При этом одними из наиболее распространенных осложнений были кровотечения, в т. ч. внутричерепные кровоизлияния. В последнее время все большее распространение получают новые оральные антикоагулянты (НОАК). Это определило необходимость сравнительной оценки их безопасности и эффективности с «классическим» антикоагулянтом варфарином, которая была проведена в ряде обширных клинических исследований этих лекарственных средств. Настоящий обзор посвящен анализу имеющихся данных о частоте внутричерепных кровоизлияний при применении антикоагулянтной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутричерепные кровоизлияния, новые оральные антикоагулянты, НОАК, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, варфарин, ацетилсалициловая кислота

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В начале 1990-х гг. структура этиологии внутричерепных кровоизлияний была такова, что 12–14% случаев этого тяжелого осложнения развивалось на фоне приема варфарина [1]. В работах, опубликованных за последнее десятилетие, доля связанных с пероральными антикоагулянтами внутричерепных кровоизлияний колебалась от 5 до 19% всех случаев заболевания [2–4]. Прием варфарина увеличивал риск кровоизлияния в 7–10 раз [5].

В последние несколько лет антикоагулянты стали назначаться шире (в т. ч. благодаря появлению т. н. «новых» пероральных антикоагулянтов, не требующих подбора дозы и регулярного контроля МНО). Так, согласно данным регистра РЕКВАЗА, частота назначения перо-

ральных антикоагулянтов (варфарина) пациентам с фибрилляцией предсердий врачами амбулаторного звена в Рязанской области в марте — мае 2012 г. составляла 4,4%, а уже в феврале 2013 г. (после регистрации на территории РФ дабигатрана и ривароксабана) антикоагулянты были назначены 9,7% пациентов той же категории [6, 7]. По-видимому, после появления на рынке апиксабана суммарная частота назначения пероральных антикоагулянтов могла еще увеличиться.

Согласно результатам опубликованных клинических испытаний «новых» антикоагулянтов, их прием ассоциируется с меньшей частотой геморрагических осложнений по сравнению с варфарином, в первую очередь со снижением частоты внутричерепных кровоизлияний (*табл. 1*) [8–11]. Риск этого осложнения

на фоне приема апиксабана 5 мг 2 раза в сутки сопоставим с таковым в случае приема аспирина [9].

Недавно был опубликован метаанализ, включающий результаты всех основных исследований III фазы «новых» антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (общее число включенных больных 78 517). Было показано, что прием «новых» антикоагулянтов в среднем вдвое безопаснее варфарина в отношении риска развития внутричерепных кровоизлияний (ОР 0,48, 95% ДИ 0,39–0,59, $p < 0,0001$) [12].

Следует помнить, что в реальной клинической практике факторы риска кровотечений могут контролироваться хуже, чем в рафинированных условиях клинических испытаний. Так, ослепленный прием препаратов в рамках

клинических исследований предполагает ежемесячный визит пациента к врачу для контроля МНО (даже если пациент рандомизирован к приему «нового» антикоагулянта). В рутинной практике такой необходимости нет, поэтому врач может своевременно не среагировать на появление новых факторов риска внутричерепного кровоизлияния — например, на дестабилизацию уровня АД. Видимая «простота» назначения и дальнейшего мониторинга приема «новых» антикоагулянтов может приводить к менее тщательному отбору пациентов и их дальнейшему наблюдению. Кроме того, «новые» антикоагулянты как более «безопасные» препараты могут быть назначены пациентам с более высоким риском кровотечений (в т. ч. тем, которым варфарин ранее не назначался). Также дополнительное повышение ри-

ТАБЛИЦА 1. Частота внутричерепных кровоизлияний на фоне приема «новых» антикоагулянтов по сравнению с варфарином и аспирином

Исследование	Препарат	Количество внутричерепных кровоизлияний на 100 пациенто-лет	ОР (95% ДИ)	Значение P
RE-LY	Дабигатран 110 мг	0,23	0,30 (0,19–0,45)	<0,001
	Варфарин	0,76		
	Дабигатран 150 мг	0,31	0,42 (0,29–0,62)	<0,001
	Варфарин	0,76		
ROCKET-AF	Ривароксабан 20 мг (КлКр \geq 50 мл/мин)	0,44	0,62 (0,42–0,92)	0,02
	Варфарин	0,71		
ROCKET-AF	Ривароксабан 15 мг (КлКр 30–49 мл/мин)	0,71	0,81 (0,41–1,60)	0,54
	Варфарин	0,88		
ARISTOTLE	Апиксабан	0,33	0,42 (0,30–0,58)	<0,001
	Варфарин	0,80		
AVERROES	Апиксабан	0,41	0,85 (0,38–1,90)	0,69
	Аспирин	0,35		
ENGAGE	Эдоксабан 30 мг	0,26	0,30 (0,21–0,43)	<0,001
	Варфарин	0,85		
	Эдоксабан 60 мг	0,39	0,47 (0,34–0,63)	<0,001
	Варфарин	0,85		

Примечание. КлКр — клиренс креатинина.

ска геморрагических осложнений возможно в момент перехода с приема варфарина на «новый» антикоагулянт.

Во многом проиллюстрировать приведенные выше соображения могут результаты Датского регистра пациентов с фибрилляцией предсердий, суммировавшего данные наблюдений за этими больными за 2011 г. [13]. В регистр было включено 1 612 пациентов, получающих дабигатран 110 мг 2 раза в сутки (3,1% всех пациентов на антикоагулянтах по поводу ФП), 1 114 пациентов, получающих дабигатран 150 мг/сут (2,1%), и 49 640 пациентов, получающих варфарин (94,8%). Средняя длительность наблюдения составила 4 мес. и 9 дней (с точки зрения оценки кровотечений это самый показательный период, поскольку именно на начало терапии варфарином приходится большая часть геморрагических осложнений). Было показано, что частота больших кровотечений у пациентов, получающих дабигатран 150 мг, сопоставима (3,75 эпизода на 100 человеко-лет) с таковой на фоне приема варфарина (4,29 на 100 человеко-лет) (ОР 1,01, 95% ДИ 0,60–1,68), а у пациентов, принимающих 110 мг, риск кровотечений даже выше (11,05 на 100 человеко-лет), чем на фоне приема варфарина (ОР 2,29, 95% ДИ 1,77–2,98). К сожалению, отдельно частота внутричерепных кровоизлияний в этой работе не оценивалась.

Авторы показали, что порядка четверти принимающих дабигатран 150 мг 2 раза в сутки пациентов имели формальные противопоказания к приему такой дозы препарата (кровотечения в анамнезе, патология печени и почек). Что касается дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки, увеличение количества больших кровотечений произошло за счет пациентов, ранее принимавших варфарин (ОР больших кровотечений относительно варфарина 3,30 (95% ДИ 2,40–4,53)). Назначение дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки «наивным» в отношении вар-

фарина пациентам приводило к развитию кровотечений с той же частотой, что и на фоне варфарина (ОР 1,13, 95% ДИ 0,69–1,85). Таким образом, повышение риска кровотечений могло быть обусловлено именно переходом с одного антикоагулянта на другой. Эта находка еще раз подчеркивает целесообразность соблюдения рекомендаций, согласно которым пациентам с устойчивым МНО в целевом диапазоне менять варфарин на «новый» антикоагулянт, возможно, не следует.

Обращало на себя внимание еще одно обстоятельство: более половины пациентов, которым назначался дабигатран, ранее варфарин не получали, т. е. дабигатран рассматривался как препарат первой линии, зачастую назначаясь вопреки действующим клиническим рекомендациям.

Чаше цитируются результаты другого Датского регистра, выполненного во второй половине 2012 г. [14]. В него было включено 2 239 пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, 2 739 пациентов, получавших этот препарат в дозе 110 мг 2 раза в сутки, и 9 289 пациентов, получавших варфарин. Частота внутричерепных кровоизлияний была невелика (порядок сопоставим с таковой в исследовании RELY) и составила в группе большей дозы дабигатрана 0,1 случая на 100 пациенто-лет, в группе меньшей дозы — 0,3 случая на 100 пациенто-лет. Стоит обратить внимание, что все эти пациенты ранее варфарин не получали, т. е. безопасность перехода с одного антикоагулянта на другой не оценивалась, и, строго говоря, всю рутинную практику этот регистр не отражает.

В обоих Датских регистрах частота геморрагических осложнений была выше у пациентов, получающих дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Это может быть объяснено тем, что сниженная доза антикоагулянта назначается пациентам с заведомо более высоким ри-

ском кровотечений (больше баллов по шкале HAS-BLED, пациенты старше, имеют больше сопутствующих заболеваний, чаще принимают препараты, взаимодействующие с дабигатраном, повышая риск кровотечений, например, верапамил).

Назначение дабигатрана off-label в рутинной практике часто регистрируется и в США [15]. Тем не менее анализ базы данных FDA, объединяющей информацию о 54 000 пациентов, получающих дабигатран, показал, что интракраниальные кровоизлияния на фоне такого лечения развиваются с частотой 0,29 случая на 100 пациенто-лет [16].

Следовательно, если дабигатран назначается de novo у ранее не принимавших варфарин пациентов строго в соответствии с клиническими рекомендациями, он характеризуется хорошим спектром безопасности в отношении развития внутричерепных кровоизлияний. Переход с варфарина на дабигатран значительно увеличивает риск кровотечений, что требует очень взвешенного подхода к принятию решения о целесообразности смены антикоагулянта.

Помимо появления новых лекарственных препаратов, тенденцией последнего времени является расширение спектра пациентов, которым назначается лечение антикоагулянтами. Все чаще эти препараты назначаются у пожилых пациентов, для вторичной профилактики инсульта, а также в составе комбинированной антитромботической терапии (в т. ч. после плановых чрескожных коронарных вмешательств, у пациентов с ОКС). Соответственно, риск кровотечений у таких пациентов значительно выше. Так, согласно объединенным данным 5 рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности варфарина, опубликованным в 1994 г., частота внутричерепных кровоизлияний у принимающих антагонисты витамина К пациентов со-

ставляла 0,3% в год [17]. Частота их осложнений у принимающих варфарин пациентов по данным исследований «новых» антикоагулянтов (опубликованных в 2011–2014 гг.) составляет порядка 0,7–0,85% в год [8–11].

ПРЕИМУЩЕСТВЕННАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ

На фоне приема антикоагулянтов чаще регистрируются внутримозговые кровоизлияния (собственно, геморрагические инсульты) и субдуральные гематомы. В случае «новых» антикоагулянтов на долю геморрагических инсультов приходится $\frac{1}{2} - \frac{2}{3}$ всех внутричерепных кровоизлияний, порядка 25–40% событий представляют собой субдуральные гематомы, а субарахноидальные кровоизлияния встречаются менее чем в 10% случаев [18, 19]. Информация о том, в какой зоне ГМ преимущественно локализуются гематомы на фоне приема антикоагулянтов, носит противоречивый характер. В ряде работ показано, что геморрагические инсульты на фоне приема варфарина преимущественно развиваются в долях мозга и таламусе, другие исследователи указывают на частое поражение мозжечка [20].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

Непосредственная причина развития кровоизлияния — травматическое повреждение или разрыв дегенеративно измененной стенки артерии.

Травма являлась непосредственной причиной развития внутричерепного кровоизлияния у 30% пациентов по данным исследования RE-LY и у 7% пациентов по данным ROCKET-AF [19, 21].

Гораздо чаще происходят надрывы артерий, стенки которых поражены у пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией,

диабетом или иными сосудистыми факторами риска. Воздействие перечисленных факторов может приводить к развитию в артериолах липогиалиноза или микроаневризм Шарко — Бушара, которые повышают риск разрыва сосуда. Чаще надрыв происходит вблизи бифуркации артериол. Гипертоническая ангиопатия сосудов чаще бывает причиной разрыва сосудов за пределами коры больших полушарий в базальных ганглиях, стволе мозга, мозжечке (т. н. non-lobar-локализация геморрагического инсульта).

Для гематом, локализующихся в коре и ближайших субкортикальных слоях больших полушарий (lobar), основным механизмом поражения стенок сосудов является амилоидная ангиопатия. Поражаются капилляры, артериолы и артерии малого калибра. Белок β -амилоид (являющийся также причиной развития болезни Альцгеймера) изначально откладывается между медией и адвентицией, замещая впоследствии мышечный слой меди. Накопление β -амилоида приводит к деградации внеклеточного матрикса (в т. ч. за счет стимуляции синтеза матриксной металлопротеиназы 9 и ангиотензинпревращающего фермента, также проявляющего металлопротеиназную активность) [22]. Как следствие, развивается васкулопатия с формированием микроаневризм, концентрическое расслоение стенки сосуда, хроническое периваскулярное воспаление и фибриноидный некроз [23].

В настоящее время предложено несколько гипотез, объясняющих меньшую частоту внутримозговых кровоизлияний на фоне приема «новых» антикоагулянтов по сравнению с варфарином.

«Новые» антикоагулянты селективно блокируют финальные этапы каскада коагуляции (Ха-фактор или тромбин), не затрагивая (в отличие от варфарина) VIIa-фактор. В случае повреждения эндотелия внутримозгового со-

суда VIIa фактор может связаться с тканевым фактором, который присутствует в веществе мозга в необычно высокой концентрации, и активизировать внешний путь свертывания крови, не давая развиться грозному осложнению [24, 25].

«Новые» антикоагулянты обратимо связываются со своими мишенями, оставляя часть свободных молекул тромбина и Ха в кровотоке. При необходимости их количество может быстро амплифицироваться, что обеспечивает защитную функцию каскада коагуляции в случае разрыва сосуда [24].

«Новые» антикоагулянты не проникают через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, оказывают минимальное влияние на гемостаз в ткани головного мозга [26].

Опубликованы данные, согласно которым выделяющийся в гематоме тромбин может оказывать дополнительное повреждающее воздействие на область мозга, окружающую гематому, за счет усиления отека [27] и индукции гибели нейронов и астроцитов [28]. Описываемые эффекты могут усугублять клиническую картину внутримозгового кровоизлияния [29]. Если предположить, что более селективные «новые» антикоагулянты блокируют тромбин сильнее варфарина, тогда меньшая его концентрация на фоне такого лечения может реализовываться в менее выраженные клинические проявления кровоизлияния. В случае кровоизлияний малого объема оно теоретически может быть даже не диагностировано. Поскольку в клинических испытаниях всем пациентам МРТ не делали, в описываемой гипотетической ситуации часть мелкоочаговых кровоизлияний на фоне приема «новых» антикоагулянтов могла быть и не диагностирована (повторимся, это лишь версия авторов, не подтвержденная какими-либо объективными данными).

ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

Внутричерепные кровоизлияния — основная причина смертельных исходов всех геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов. Известно, что 90% ассоциированных варфарином фатальных кровотечений приходится на интракраниальные кровоизлияния [30].

В случае приема пероральных антикоагулянтов кровоизлияние протекает тяжелее спонтанного и ассоциировано с большим риском смерти. Это связано с возрастанием длительности кровотечения и большим объемом гематомы в сравнении со спонтанным кровоизлиянием [29]. Спонтанная гематома в среднем продолжает увеличиваться в размерах в течение 6 ч, коагулопатическая — в течение 24 ч [23].

Несмотря на то что на фоне приема «новых» антикоагулянтов интракраниальных кровоизлияний происходит меньше, их тяжесть сопоставима с варфарин-ассоциированными осложнениями, и частота фатального исхода (по крайней мере, в течение 30 сут. после события) одинакова независимо от вида антикоагулянта. Так, доля фатальных кровоизлияний в исследовании RE-LY на фоне приема варфарина составила 36%, 110 мг дабигатрана — 41%, 150 мг дабигатрана — 35%, а в исследовании ROCKET-AF на фоне приема варфарина — 50%, ривароксана — 48% [19, 21].

ФАКТОРЫ РИСКА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА «НОВЫХ» АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Этот вопрос специально изучался у перенесших кровоизлияния пациентов в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF. Общими для двух исследований оказались следующие предикторы внутричерепных кровоизлияний: возраст (ОР 1,1 на каждый год), сопутствующий прием

антиагрегантов и анамнез предшествующего инсульта или ТИА [19, 21]. Необходимо отметить, что все эти факторы риска оказывались значимыми и в других популяциях с варфарин-индуцированными или спонтанными кровоизлияниями [29, 31].

Только в исследовании ROCKET-AF были выявлены такие дополнительные факторы риска внутричерепных кровоизлияний, как сниженный уровень альбумина и уменьшение числа тромбоцитов в крови менее $210 \times 10^9/\text{л}$.

В *таблице 2* представлены основные факторы риска внутричерепных кровоизлияний (как спонтанных, так и ассоциированных с приемом пероральных антикоагулянтов).

В рутинной клинической практике для прогнозирования риска внутричерепных кровоизлияний может быть использована шкала HAS-BLED (*табл. 3*) [32], поскольку специальных валидизированных шкал для оценки риска именно этих геморрагических осложнений не разработано.

ЛЕЧЕНИЕ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИЕМОМ «НОВЫХ» АНТИКОАГУЛЯНТОВ [18, 29, 32–34]

Два основных направления терапевтических мероприятий, направленных на остановку кровотечения, включают в себя прекращение действия антикоагулянтов и снижение уровня АД.

Значимое антикоагулянтное действие «новых» антикоагулянтов при нормальной функции почек прекращается через 12–24 ч после приема препарата. Одобренные для клинического использования антидоты к этим лекарственным препаратам в настоящее время отсутствуют. Трансфузия плазмы неэффективна, поскольку избыток препарата в крови будет связывать входящие в ее состав вновь перелитые факторы свертывания. Единственный доступ-

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска внутрисерепных кровоизлияний [22, 23, 29]

Универсальные факторы риска	Факторы риска кровоизлияний, ассоциированных с приемом антикоагулянтов
Артериальная гипертония (особенно САД более 160 мм рт. ст.) Церебральная амилоидная ангиопатия ¹ Пожилой возраст (особенно старше 75 лет) Лейкоареоз и микрокровоизлияния по данным МРТ ² Ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе Гематологические изменения ³ Прием антиагрегантов Нарушение почечной функции (особенно клиренс креатинина менее 50 мл/мин) Аневризмы, сосудистые мальформации Злоупотребление алкоголем (за счет повышения АД) Наркомания ⁴ Низкий уровень холестерина плазмы (в т. ч. на фоне приема статинов по поводу ЦВБ) Носительство полиморфных аллелей Apo ε2 или ε4 ⁵	Интенсивность антикоагуляции (для варфарина МНО > 4) Вариабельность МНО на фоне приема варфарина Сопутствующий прием препаратов, повышающих концентрацию антикоагулянтов (в случае «новых» антикоагулянтов — прием ингибиторов Р-гликопротеина) Переход с одного антикоагулянта на другой Начало приема антикоагулянтов
<p>¹ Достоверный диагноз устанавливается только по аутопсийному материалу, диагноз вероятной или возможной церебральной амилоидной ангиопатии устанавливается в соответствии с Бостонскими критериями с использованием особого режима МРТ — градиентного эха.</p> <p>² Микрокровоизлияния — это маленькие (точечные) очаги «потери сигнала» в веществе ГМ по данным T2-взвешенной МРТ, представляющие собой отложения гемосидерина.</p> <p>³ Дефицит факторов свертывания, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, лимфолиферативные заболевания и пр.</p> <p>⁴ К повышению риска внутрисерепных кровоизлияний ведет употребление амфетамина, кокаина, героина, экстази.</p> <p>⁵ Носительство перечисленных аллелей гена аполипопротеина Е достоверно ассоциировано с риском развития церебральной амилоидной ангиопатии.</p>	

ТАБЛИЦА 3. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Артериальная гипертония (САД > 160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции печени (хроническое заболевание — например, цирроз или признаки серьезного нарушения функции печени в виде двукратного повышения билирубина в сочетании с трехкратным повышением трансаминаз/ЩФ) или почек (диализ, трансплантация почек или креатинин более 200 мкмоль/л)	По 1 баллу (макс. 2)
S	Инсульт (особенно лакунарный)	1
B	Кровотечение (или предрасположенность к кровотечению — анемия, геморрагический диатез)	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО, время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% времени)	1
E	Возраст старше 65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств (антитромбоцитарных препаратов, НПВС) или злоупотребление алкоголем (8 и более стандартных порций спиртного в неделю)	По 1 баллу (макс. 2)
		Максимум 9 баллов
<p><i>Примечание.</i> Риск геморрагических осложнений считают высоким при сумме баллов ≥ 3.</p>		

ный способ прекратить действие антикоагулянтов — использовать неспецифические прокоагулянтные препараты (концентрат комплекса протромбина (РРС) (Протромплекс 600) и активированный концентрат комплекса протромбина (Фейба)), хотя доказательная база эффективности такой терапии у людей крайне ограничена (в основном речь идет о животных моделях и небольших исследованиях на здоровых добровольцах). Целесообразность применения рекомбинантного активированного фактора VII (НовоСэвен) еще более спорна.

В случае сопутствующей тромбоцитопении (менее $60 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопатии показано переливание тромбомассы. При сопутствующей коагулопатии или тромбоцитопатии может быть использован десмопрессин. В качестве вспомогательного средства обсуждается применение транексамовой кислоты.

Дабигатрана этексилат

Если препарат был принят менее 4 ч назад, следует использовать активированный уголь. Необходимо обеспечить адекватный диурез (учитывая преимущественно почечный путь элиминации препарата).

Несмотря на отсутствие доказательной базы, ряд экспертов предлагает использовать неспецифические прокоагулянты.

Прокоагулянтным препаратом первой линии является комплексный концентрат комплекса протромбина, содержащий витамин К — зависящие факторы II, IX, X, протеин С и активированный фактор VII (Фейба) в дозе 50 МЕ/кг; максимально за сутки не более 200 МЕ/кг; далее при неэффективности этой схемы возможно введение рекомбинантного активированного VII фактора (НовоСэвен) в дозе 90 мкг/кг. При отсутствии Фейба можно ввести другой РРС или сразу рекомбинантный VIIa-фактор.

Также дабигатран может быть также удален путем гемофильтрации с использованием угольных фильтров. Эта методика может использоваться в случае непрекращающегося кровотечения, гемодинамической нестабильности, особенно целесообразно ее выполнение при высокой концентрации дабигатрана или при удлинении периода полужизни препарата из-за почечной недостаточности. За четырехчасовую процедуру можно удалить до 65% препарата. Однако эта методика очень мало изучена, поэтому предпочтительно выполнение гемодиализа (в течение 6–8 ч, без использования гепарина, по протоколу «интоксикация»). При этом каждые 3 ч следует оценивать уровень антикоагуляции.

Оценить степень антикоагуляции можно с помощью определения «протромбинового времени разбавленной плазмы» на приборе Hemoclot, при его отсутствии отчасти можно ориентироваться на АЧТВ.

Пероральные прямые ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)

Препараты в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому не могут быть удалены с помощью диализа. В случае внутрочерепного кровоизлияния возможно применение Фейба 50 МЕ/кг; максимальная суточная доза 200 МЕ/кг.

Мониторировать эффективность ингибирования антикоагулянтной активности можно путем измерения протромбинового времени.

Специфические антидоты

В настоящее время продолжаются клинические испытания эффективности и безопасности антидота к дабигатрану, который представляет собой Fаb-фрагмент антитела, структурно схожего с тромбином. Он связывается с дабигатраном в 350 раз сильнее, чем тромбин, пре-

пятствуя взаимодействию лекарства с тромбином [35]. Исследования на 145 здоровых добровольцах показали, что пятиминутная инфузия этого антидота (aDabi-Fab) приводит к немедленной и полной нейтрализации эффекта дабигатрана, которая сохраняется как минимум в течение 12 ч после применения препарата [36].

Также в фазе разработки находится антидот к прямым ингибиторам Ха-фактора. Антидот andexanet alfa (PRT064445) представляет собой неактивный с точки зрения активации каскада коагуляции структурный аналог фактора Ха, который конкурирует с нативным Ха-фактором за связывание ингибиторами Ха-фактора (также оказывает влияние на активность эноксапарина и фондапаринукса). На животных моделях было показано, что этот антидот устраняет эффект ингибиторов Ха-фактора и уменьшает объем кровопотери [37]. В исследовании, выполненном на 32 здоровых добровольцах, было показано, что этот препарат эффективно устранял антикоагулянтное действие ривароксабана [38]. Также есть данные об эффективном ингибировании действия аписабана [39].

Разработан и универсальный антидот PER977, представляющий собой маленькую синтетическую молекулу, нековалентно связывающую ингибиторы тромбина, Ха-фактора, низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс [40]. К настоящему времени есть данные, полученные на животных моделях, свидетельствующие об эффективности этого препарата [41]. Планируется проведение исследований на здоровых добровольцах.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

○ *Назначение «новых» антикоагулянтов у пациентов, перенесших ранее внутричерепное кровоизлияние.*

Исходя из того, что использование «новых» антикоагулянтов ассоциируется с меньшим риском внутричерепных кровоизлияний в сравнении с варфарином, предполагается, что эти препараты могут быть предпочтительны у лиц с анамнезом внутричерепного кровоизлияния или геморрагической трансформации ишемического инсульта. Однако никакой доказательной базы для этого предположения нет. В рандомизированные испытания не включались пациенты, перенесшие ранее интракраниальные, интраокулярные и интраспинальные кровоизлияния. Ситуация с геморрагической трансформацией также не могла быть оценена в должном объеме, поскольку пациенты включались в исследование через 7 сут. — 6 мес. после инсульта (по-разному в разных исследованиях).

Кроме того, пациенты, перенесшие ранее геморрагический инсульт, зачастую принимают противосудорожные препараты, в т. ч. ингибиторы Р-гликопротеина, совместный прием которых с «новыми» антикоагулянтами повышает риск кровотечений [42].

Вообще, целесообразность назначения любых пероральных антикоагулянтов у пациентов, перенесших внутричерепное кровоизлияние, должна оцениваться на основании сопоставления риска повторного кровоизлияния и пользы от приема антитромботического препарата с точки зрения профилактики тромбоэмболических осложнений. У пациентов с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений антикоагулянты могут быть с осторожностью назначены в том случае, если ранее перенесенный геморрагический инсульт развивался в глубоких структурах мозга (pollobag), поскольку в этой ситуации он, наиболее вероятно, был связан с гипертонической ангиопатией [29]. В случае строгого контроля АД риск повторных кровоизлияний относительно небольшой и составляет порядка 2,1% на 1 па-

циенто-год [43]. В случае перенесенного ранее геморрагического инсульта, локализующегося в коре и поверхностных субкортикальных областях (lobar), разрыв сосуда, наиболее вероятно, был связан с амилоидной ангиопатией, лечение которой до настоящего момента не разработано. В небольшом обсервационном исследовании было показано, что риск рецидива геморрагического инсульта при такой исходной локализации составляет порядка 22% за 2 года [44]. Таким образом, при подобной локализации геморрагического инсульта от возобновления приема антикоагулянтов (или назначения их de novo) лучше, по-видимому, воздержаться [31].

○ *Каковы оптимальные сроки возобновления (или первичного назначения) «новых» антикоагулянтов после перенесенного ишемического инсульта с точки зрения минимизации риска геморрагической трансформации?*

В настоящее время на этот вопрос нет ответа, подкрепленного данными доказательной медицины, поскольку ранний период инсульта был критерием исключения во всех крупных исследованиях, посвященных вопросам эффективности и безопасности «новых» антикоагулянтов. В исследованиях RE-LY и ROCKET-AF пациенты включались через 14 дней после инсульта или через 6 мес. после тяжелого инсульта, в ARISTOTLE — через 7 дней, в AVERROES — через 10 дней, в Engage — через 30 дней после инсульта.

○ *В каком случае безопасно может быть проведен тромболизис у пациента, перенесшего ишемический инсульт на фоне приема «нового» антикоагулянта?*

Активная антикоагулянтная терапия является противопоказанием для проведения тромболизиса. Если в случае приема варфарина понятно, что при МНО меньше 1,7 тромболизис проводить можно, то при использовании «новых» антикоагулянтов не ясно, каким образом быстро и достоверно может быть оценена концентрация препарата в плазме и степень антикоагуляции [45]. Опыт применения тромболитиков у пациентов, получающих «новые» антикоагулянты, пока ограничивается описанием единичных случаев у принимающих дабигатран [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на обнадеживающие результаты применения «новых» антикоагулянтов в рамках рандомизированных исследований, внутричерепные кровотечения остаются значимой клинической проблемой, масштаб которой только увеличивается. Целый ряд аспектов применения этой группы препаратов в реальной клинической практике требует дополнительного изучения, в первую очередь это касается рутинных методов быстрой и точной оценки антикоагулянтного эффекта, а также поиска путей селективного ингибирования действия препаратов.



ИСТОЧНИКИ

1. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*, 1991, 22: 571–6.
2. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy:

- recent data and ideas. *Stroke*, 2005, 36(7): 1588–1593.
3. Flaherty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007, 68(2): 116–121.
4. Daniel M, Witt, Thomas Delate, Elaine M. Hyleck et al. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes. *Thrombosis Research*, 2013, 132: 770–775.

5. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*, 2006, 37(1): 256–262.
6. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и соавт. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕК-ВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *РФК*, 2013, 9(1): 4–14.
7. Якушин С.С. Оптимальная медикаментозная терапия в клинике внутренних болезней: от клинических рекомендаций к реальной практике. Доклад на XIII Межрегиональной конференции РНМОТ. Режим доступа: http://www.rnmot.ru/public/files/library/1/belgorod_2014_23.pdf.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 361: 1139–51.
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 364: 806–17.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365: 883–91.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013, 369: 2093–2104.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014, 383: 955–962.
13. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013, 3: e002758. doi:10.1136/bmjopen-2013-002758.
14. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjæth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61: 2264–2273.
15. Kirley K, Qato DM, Kornfield R, et al. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012, 5: 615–21.
16. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013, 368: 1272–1274.
17. Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, 154 (13): 1449–1457.
18. Hankey GJ. Intracranial Hemorrhage and Novel Anticoagulants for Atrial Fibrillation: What Have We Learned? *Curr Cardiol Rep* 2014, 16: 480.
19. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*. 2012, 43: 1511–7.
20. Minmin Ma, Atte Meretoja, Leonid Churilov et al. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage: Volume, anticoagulation intensity and location. *Journal of the Neurological Sciences* 2013, 332: 75–79.
21. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Predictors of intracranial hemorrhage among anticoagulated patients with atrial fibrillation: insights from the rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Stroke*. 2012, 43: A152.
22. Domingues-Montanari S, Hernandez-Guillamon M, Fernandez-Cadenas I et al. ACE variants and risk of intracerebral hemorrhage recurrence in amyloid angiopathy. *Neurobiology of Aging* 2011, 32: 551, 13–551: 22.
23. Aguilar MI, Brott TG. Update in Intracerebral Hemorrhage. *The Neurohospitalist*, 2011, 1(3): 148–159.
24. El Ahmadieh TY, Aoun SG, Daou MR et al. New-generation oral anticoagulants for the prevention of stroke: Implications for neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience* 2013, 20: 1350–1356.
25. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg* 2009, 108: 1447–52.
26. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010, 9: 1157–63.
27. Lee KR, Colon GP, Betz AL et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg* 1996, 84(1): 91–96.
28. Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? *J Neurochem* 2003, 84(1): 3–9.
29. Ivaro Cervera, Sergio Amaro, Angel Chamorro. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012, 259: 212–224.

30. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007, 120: 700–5.
31. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010, 41: 2108–29.
32. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 4, 3.
33. Lip GH, Andreotti F, Fauchier L et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011, 13 (5): 723–746.
34. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011, 9: 1705–12.
35. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013, 121: 3554–62.
36. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. A specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in healthy male volunteers. Oral presentation number 17765 at 0930am on Monday November 18, 2013 at the American Heart Association Scientific Sessions (Room C140), Dallas, Texas, USA.
37. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *NatMed* 2013, 19: 446–51.
38. Crowther MA, Kitt M, McClure M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled single ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PRT064445, a universal antidote for factor Xa inhibitors (abstract). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33: A10.
39. Crowther MA, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors (abstract). *J Thromb Haemost* 2013, 11: AS20.1.
40. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, et al. Small molecule antidote for anticoagulants (abstract). *Circulation* 2012, 126: 10021.
41. Laulicht B, Bakhru S, Jiang X, et al. Antidote for new oral anticoagulants: mechanism of action and binding specificity of PER977 (abstract). *J Thromb Haemost* 2013, 11: AS47.1.
42. Stollberger C, Finsterer J. Reservations against new oral anticoagulants after stroke and cerebral bleeding. *Journal of the Neurological Sciences* 2013, 330: 16–17.
43. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000, 342(4): 240–245.
44. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*, 2003, 34(7): 1710–1716.
45. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischaemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44: 870–947.
46. Hankey GJ. Unanswered questions and research priorities to optimise stroke prevention in atrial fibrillation with the new oral anticoagulants. *Thromb Haemost*, 2014, 111: 808–816.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Л. Комаров, Е.С. Московкина, Н.М. Данилов, Т.Н. Веселова, Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Представлен клинический разбор больной 37 лет с рецидивирующими венозными тромбоэмболическими осложнениями и хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбора лечебной тактики у больных с данной патологией. Большое внимание уделено вопросам антикоагулянтного лечения, неадекватность или отказ от которого приводит к развитию тяжелых, трудноустраимых последствий. Детально обсуждается роль легочной эндартерэктомии, ее влияние на прогноз и выживаемость пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбоэмболические осложнения, хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, легочная эндартерэктомия

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются одной из наиболее актуальных медицинских проблем, что связано с их высокой частотой встречаемости и потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. Так, по данным крупного исследования VITAЕ, заболеваемость ВТЭО в популяции развитых стран Европы составляет около 95 случаев на 100 000 человек, а смертность, обусловленная данной патологией, превышает 300 000 случаев в год [1]. Частота инвалидизации, вызванной отдаленными последствиями ВТЭО, также достаточно высока: пост-

тромботическая болезнь нижних конечностей развивается у каждого пятого больного, перенесшего эпизод ТГВ, а хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ) формируется в среднем у 0,1–9,1% больных, перенесших симптомную ТЭЛА [2].

Проблема ХПЭЛГ является одной из наиболее серьезных, учитывая крайне неблагоприятный прогноз при данной патологии. По данным [3], десятилетний период наблюдения переживает не более половины больных, а среди лиц с тяжелой ХПЭЛГ (среднее давление в легочной артерии > 50 мм рт. ст.) смертность за этот же период времени достигает 90%.

Как известно, ХПЭЛГ представляет собой патологическое состояние, проявляющееся одышкой, слабостью и снижением толерантности к нагрузке, причиной которого является тромбоэмболическая окклюзия проксимальных отделов легочных артерий и ремоделирование дистального легочного русла, приводящие к повышению давления в легочной артерии и прогрессирующей правожелудочковой недостаточности [2, 4]. Диагностическими критериями ХПЭЛГ являются повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. (при нормальном давлении заклинивания) в сочетании с дефектом перфузии легочного русла на уровне как минимум сегментарных артерий, обнаруживаемом с помощью вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии (МСКТ) либо инвазивной пульмонографии [2, 4]. О формировании ХПЭЛГ можно говорить лишь в том случае, когда указанные изменения регистрируются несмотря на прием антикоагулянтов, продолжающийся в течение трех и более месяцев.

Важным патогенетическим механизмом развития ХПЭЛГ является недостаточно быстрое и неполное растворение тромбов, попавших в легочную артерию. Показано, что сохранение тромбов в легочном артериальном русле дольше 1–4 нед. приводит к их фиброзированию и эндотелизации, продолженному росту тромба *in situ* [5]. Наличие тромботического материала в сосудистом русле приводит к активации пролиферативно-воспалительных процессов и изменению геометрии сосудов различного калибра (от прекапиллярных артериол до легочного ствола) с развитием легочной гипертензии, плохо поддающейся обратному развитию. Формированию ХПЭЛГ способствует массивная ТЭЛА, сопутствующая онкологическая патология, воспалительные и аутоиммунные заболевания, в первую очередь —

антифосфолипидный синдром (АФС), а также врожденные тромбофилии, среди которых наиболее значимыми являются дефекты компонентов системы противосвертывания (анти-тромбина III и протеинов C и S) [2, 4]. Наряду с указанными факторами важную роль играет неадекватность антикоагуляции после тромботического эпизода, главным образом вследствие невыполнения рекомендаций по профилактике, разработанных на основе совокупного мирового опыта. Следует также добавить, что многие ВТЭО протекают со стертой клинической картиной и поэтому остаются не диагностированными и не лечены надлежащим образом. Так, по данным [6, 7], более половины больных с верифицированным диагнозом ХПЭЛГ не имеет никаких указаний на перенесенный в прошлом эпизод ТГВ/ТЭЛА. Единственной жалобой таких пациентов является постепенно нарастающая одышка, а диагноз ВТЭО ставится ретроспективно, при установлении причин обнаруженной высокой легочной гипертензии.

В настоящем клиническом разборе обсуждаются современные подходы, позволяющие добиться улучшения диагностики, совершенствования лечения и профилактики развития ХПЭЛГ.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Больная К., 37 лет, впервые обратилась в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в ноябре 2013 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба в медленном темпе на дистанцию до 20–30 м). Считает себя больной с августа 2008 г., когда в возрасте 32 лет без видимых причин развился восходящий тромбоз до уровня общей бедренной вены слева, осложнившийся двусторонней тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии. Среди возможных факторов,

предрасполагавших к развитию ТЭЛА, следует отметить прием оральных контрацептивов в течение предшествующих трех лет. Более детальное обследование на предмет установления генеза ТЭЛА не проводилось. Получала низкомолекулярный гепарин с переходом на антагонисты витамина К (варфарин), прием которого пациентка прекратила самостоятельно спустя 3 мес. Международное нормализованное отношение (МНО) контролировала эпизодически, целевые значения МНО (2,0–3,0) ни разу не регистрировались. В течение пяти лет (до мая 2013 г.) чувствовала себя хорошо, вела активный образ жизни, одышка не беспокоила.

В мае и октябре 2013 г. — повторные эпизоды ТЭЛА, возникавшие, как и в первый раз, без явных провоцирующих факторов. После перенесенной в мае 2013 г. ТЭЛА возобновлен прием варфарина, однако регулярного контроля МНО по-прежнему не было. С мая 2013 г. отмечает возобновление и последующее прогрессирование одышки, ограничивающей на момент госпитализации в Институт даже повседневную физическую активность.

При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКг), выполненном при поступлении, впервые обнаружена высокая легочная гипертензия (СДЛА 100–105 мм рт. ст.), умеренная дилатация правых отделов сердца (ПП 19 см², ПЖ 3,8 см) и трикуспидальная регургитация 2 ст. (табл. 1).

При дуплексном сканировании вен нижних конечностей отмечался реканализованный тромбоз общей бедренной и подколенной вен слева. «Свежих» тромбов не обнаружено. Нормальный уровень Д-димера (0,19 мкг/мл) также свидетельствовал об отсутствии острого тромбоза.

Ситуация, описанная выше, достаточно типична. Хорошо известно, что от момента первого эпизода ТЭЛА до формирования ХПЭЛГ

обычно проходит несколько месяцев, а иногда и лет [7]. В этот т. н. «медовый период» больной не испытывает никаких жалоб, что негативно сказывается на приверженности антикоагулянтному лечению, направленному на профилактику рецидивов ВТЭО. Применительно к варфарину речь идет, прежде всего, о необходимости поддержания МНО в терапевтическом диапазоне, отражающем адекватность антикоагуляции. Это особенно актуально в первые недели после перенесенного ВТЭО, когда возможен наиболее активный лизис «свежих», не успевших подвергнуться организации тромбов [8].

Не менее важной задачей является обеспечение оптимальной длительности приема антикоагулянтов, которая в любом случае не должна быть меньше 3–6 мес. К сожалению, минимальной продолжительности лечения достаточно для предотвращения рецидивов лишь у больных с ТГВ, вызванным обратимым фактором риска (например, травмой). Действительно, частота повторных эпизодов ТГВ в течение года после прекращения «обязательного» курса антикоагуляции у этих пациентов относительно невелика — менее 3% [9]. В случае неспровоцированного тромботического эпизода частота рецидивов в несколько раз выше ($\geq 10\%$ за год), что определяет целесообразность продления антикоагулянтной терапии [9]. Пожизненный прием антикоагулянтов, безусловно, показан больным с рецидивирующими эпизодами ВТЭО [2, 4, 10, 11]. При впервые возникшем неспровоцированном ВТЭО рекомендации в отношении максимальной продолжительности лечения антикоагулянтами менее категоричны. После окончания обязательного курса лечения следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов [2, 4, 10, 11]. Практически во всех исследованиях, выполненных как с вар-

фаринном, так и с новыми пероральными антикоагулянтами, было показано, что prolonged лечение снижает риск рецидивов у больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО. Поэтому когда риск кровотечений низкий и удастся достичь стабильного уровня антикоагуляции, целесообразно продолжить лечение на длительный (вероятно, неопределенно долгий) срок.

При решении вопроса о продолжительности антитромботической терапии некоторые эксперты [2, 12] считают целесообразным дополнительно учитывать ряд факторов, ассоциирующихся с рецидивированием ВТЭО:

- иммобилизацию;
- онкологические заболевания;
- хроническую обструктивную болезнь легких;
- мужской пол;
- ожирение;
- отягощенную наследственность (ТТВ);
- врожденные и приобретенные тромбофилии (АФС, дефициты протеинов С и S, гомози-

готность по фактору V Лейден или протромбину G20210A);

- перенесенную симптомную ТЭЛА;
- повышенный уровень Д-димера после прекращения антикоагуляции;
- остаточный тромбоз в проксимальных венах (плохая реканализация).

Наиболее значимым фактором риска является активное онкологическое заболевание, при наличии которого частота рецидивов ВТЭО может превышать 20% в год. Наличие антифосфолипидного синдрома и некоторых редко встречающихся врожденных тромбофилий (дефициты антитромбина III, протейнов С и S) также существенно увеличивает вероятность рецидивирования тромбоэмболий. Активный поиск указанных выше клинических и коагуляционных факторов риска, вероятно, должен входить в стандарт обследования больных с ВТЭО, особенно если речь идет о лицах моложе 40–50 лет, у которых тромбоз развился (и тем более рецидивировал) без видимых причин [13]. Предлагается осуществлять и более

ТАБЛИЦА 1. Динамика эхокардиографических показателей (правые отделы сердца и малый круг кровообращения)

Показатель	Ноябрь 2013 г.	Январь 2014 г.	Февраль 2014 г.	Май 2014 г.
Правое предсердие, см ²	19	25	19	13
Правый желудочек, см	3,8	4,2	3,6	3,2
СДЛА, мм рт. ст.	100–105	110–115	80	30
ДДЛА, мм рт. ст.	37	33	32	<12
Максимальный диастолический градиент на ТК, мм рт. ст.	85	100	53	25
Регургитация на ТК, степень	2	3	2	1
Нижняя полая вена, см	2,4	2,6		<2,1
Ствол легочной артерии, см	3,1	3,2	3,2	2,5
ПВ ЛА, см	1,9	2,0		1,4
ЛВ ЛА, см	1,9	2,0		1,4

СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ДДЛА — диастолическое давление легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ПВ ЛА — правая ветвь легочной артерии, ЛВ ЛА — левая ветвь легочной артерии.

широкий генетический скрининг тромбофилий. Речь идет о мутациях фактора V Лейден, гена протромбина и, возможно, генах цикла обмена гомоцистеина. Однако многие ведущие экспертные организации (в т. ч. АССР [11]) не рекомендуют специально ориентироваться на данные генетические показатели, поскольку риск, связанный с ними, относительно невысок (особенно при гетерозиготном носительстве), а клинические факторы в значительно большей степени определяют эффективность и безопасность антитромботического лечения.

Учитывая изложенные выше рекомендации, нами был предпринят поиск возможных причин ВТЭО у больной К. При обследовании органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза данных за онкологический процесс не получено. Значимого дефицита активности естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протейины С и S) нет. Генетический анализ обнаружил лишь носительство гетерозиготного полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТТФР) 677 С/Т, ассоциирующееся с повышением уровня гомоцистеина (до 14 мкмоль/л). Значимость таких пограничных нарушений обмена гомоцистеина в отношении развития ВТЭО неизвестна, и эффективность снижающей гомоцистеин терапии не доказана. Тем не менее больной был рекомендован профилактический прием препаратов фолиевой кислоты в дозах, эквивалентных суточной потребности: 400–500 мкг/сут.

При скрининге на предмет АФС обнаружено наличие волчаночного антикоагулянта в крови. Антифосфолипидный синдром, по всей видимости, и являвшийся основной причиной развития ВТЭО в описываемом случае, был подтвержден наличием антител к фосфолипидам, титр которых превышал норму более чем в семь раз. Специфической иммуносупрессивной терапии за исключением случаев катастрофического АФС обычно не требуется. Ос-

новной мерой профилактики является неопределенно долгий прием антикоагулянтных препаратов. Опыта назначения новых пероральных антикоагулянтов у больных с АФС пока нет, единственным препаратом выбора на сегодняшний день остается варфарин, терапия которым и была продолжена у больной К.

Эффективность варфарина, назначаемого для длительной профилактики ВТЭО, не вызывает сомнений. Показано, что продленное лечение варфарином после рецидива неспровоцированного ВТЭО позволяет предотвратить 396 новых тромботических эпизодов на 1 000 пролеченных в течение 5 лет больных [11]. Естественно, при этом возрастает вероятность развития крупных кровотечений. Однако даже у лиц высокого геморрагического риска абсолютный прирост числа кровотечений (в среднем 98 на 1 000 пролеченных больных) несопоставим с ожидаемой пользой от назначения препарата [11]. Следует понимать, что варфарин, как и другие антикоагулянтные средства, неспособен решить проблемы больных ХПЭЛГ, связанные с высоким давлением в малом круге кровообращения. Учитывая патогенез заболевания, понятно, что у таких пациентов сформировавшаяся легочная гипертензия слабо подвержена обратному развитию на фоне антикоагулянтной терапии в связи с невозможностью растворения хорошо организованных тромботических масс, в первую очередь массивных, расположенных в проксимальных отделах легочной артерии.

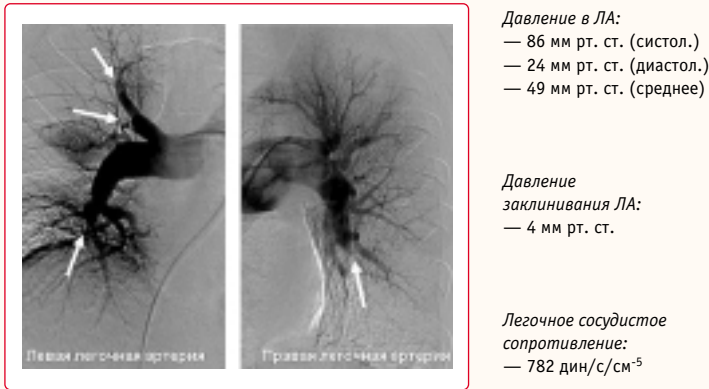
Единственной возможностью радикально улучшить прогноз больных ХПЭЛГ является механическое удаление организовавшихся тромбов и измененной интимы в процессе операции легочной эндартеректомии [2, 4]. Основным критерием отбора для потенциального хирургического вмешательства является доступность тромбов. Оптимально сегментарное или более проксимальное поражение ле-

точной артерии (типы поражения 1 и 2 в соответствии с хирургической классификацией, предлагаемой экспертами Американской ассоциации сердца). Не менее важна оценка функции правых отделов сердца и гемодинамики в малом круге кровообращения. Наиболее значимым в прогностическом отношении показателем является легочное сосудистое сопротивление — pulmonary vascular resistance (PVR). Показателем к операции является степень PVR,

стности бозентана и более доступного силденафила. Надеяться на существенное увеличение функциональных возможностей или улучшение выживаемости пациентов, однако, не следует. Снижения операционной летальности после предварительного курса лечения вазодилататорами также отмечено не было. В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского общества кардиологов [2] и Американской ассоциации сердца [4] данные лекарства

показаны в первую очередь при невозможности выполнения эндартерэктомии либо сохранении легочной гипертензии после выполненной операции. Кроме того, эксперты категорически не рекомендуют отдавать предпочтение вазодилататорам вместо операции либо замедлять в связи с их назначением обследование больных, являющихся потенциальными кандидатами для

РИСУНОК 1. Ангиопульмонография и катетеризация правых отделов сердца



превышающая 300 дин/с/см⁵. Известно, что операционная летальность существенно повышается при PVR > 1 100–1 400 дин/с/см⁵, однако даже такие высокие значения легочного сосудистого сопротивления, равно как выраженная дисфункция правого желудочка/недостаточность трикуспидального клапана, не должны являться основаниями для формального отказа от инвазивного лечения.

Как и при других формах легочной гипертензии, определенный успех может иметь назначение вазодилататоров. Единственным препаратом этой группы, имеющим зарегистрированные показания для лечения ХПЭЛГ, является риодигуат (в РФ продаж пока нет) [2]. Допустимо назначение и других лекарств, в ча-

хирургического лечения.

Учитывая вышеизложенное, мы сочли необходимым в максимально короткие сроки осуществить катетеризацию правых отделов сердца и пульмонографию для решения вопроса о возможности выполнения легочной эндартерэктомии у обсуждаемой больной. По данным пульмонографии (рис. 1) обнаружено преимущественное поражение бассейна левой легочной артерии с вовлечением долевых и сегментарных ветвей (указаны стрелками). В бассейне правой легочной артерии имелось поражение главным образом сегментарных артерий нижней доли легкого. Данный тип поражения легочного русла (на уровне долевых и сегментарных артерий) встречается примерно у 40%

больных ХПЭЛГ. При катетеризации сердца уровень систолического и среднего давления в легочной артерии составил соответственно 86 и 49 мм рт. ст., значение $PVR = 782$ дин/с/см⁵.

Таким образом, наличие высокой посттромбоэмболической легочной гипертензии, верифицированной при катетеризации сердца, определяло абсолютные показания к выполнению оперативного вмешательства. Учитывая относительно проксимальное тромботическое поражение легочного русла, можно было ожидать существенное снижение давления в легочной артерии в случае успешно выполненной операции. Риск вмешательства представлялся средним, учитывая отсутствие критического повышения PVR , сохранную функцию правых отделов сердца (см. данные эхокардиографического исследования), отсутствие значимого поражения печени и почек.

По данным различных клиник, периоперационная летальность при выполнении легочной эндартерэктомии колеблется от 2 до 24% (в среднем 4,7%) [14]. Естественно, что исходы определяются не только тяжестью состояния больных, но и накопленным опытом выполнения данных операций. К сожалению, следует признать, что объем выполняемых вмешательств по поводу ХПЭЛГ в ведущих хирургических клиниках Российской Федерации пока все же меньше по сравнению с соответствующими лечебными учреждениями США и Западной Европы. Принимая во внимание этот факт, пациентка сочла целесообразным обратиться для проведения операции за рубеж.

Госпитализация в хирургический стационар была запланирована на февраль 2014 г. В качестве «терапии моста» до операции назначен силденафил, который не оказал существенного влияния на уровень давления в легочной артерии и толерантность к нагрузке и был самостоятельно отменен больной через месяц в связи с плохой переносимостью (головная

боль, гиперемия кожных покровов, диспепсические явления).

Однако в середине января 2014 г. больная была повторно госпитализирована в связи с нарастающей в течение последнего месяца одышкой вплоть до невозможности выполнять минимальную нагрузку. В отличие от предыдущей госпитализации у больной имелась потребность в постоянной ингаляции кислорода (SpO_2 без ингаляции кислорода — 65% (!), во время ингаляции — 80–90%). Появились клинические признаки правожелудочковой недостаточности в виде отеков нижних конечностей и гепатомегалии. Обращала на себя внимание отрицательная динамика по данным ЭхоКГ в виде увеличения давления в легочной артерии до 115 мм рт. ст., дальнейшего расширения правых отделов сердца и усугубления трикуспидальной недостаточности (3 ст.) (табл. 1). Уровень Д-димера превышал верхнюю границу нормы более чем в 5 раз. Все это указывало на высокую вероятность повторной ТЭЛА либо нарастания тромбоза *in situ* в системе легочной артерии.

Следует отметить, что погрешностей в приеме варфарина на протяжении последних месяцев не было, и МНО поддерживалось в пределах целевых значений. По нашему мнению, наиболее вероятной причиной ухудшения состояния больной послужила активация аутоиммунного процесса (АФС). В пользу данного предположения свидетельствует наличие у больной лихорадки до 38 °С в течение двух предшествующих госпитализации недель, повышение уровня СРБ более чем в 20 раз, развитие тромбоцитопении (35 тыс/мкл) и анемии ($Hb = 9$ г/дл) на фоне высокого содержания антитромбоцитарных и антиэритроцитарных антител. Сохранялся повышенный уровень антител к фосфолипидам, маркеров системной красной волчанки (антинуклеарные антитела и т. п.) обнаружено не было.

РИСУНОК 2. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки



Нельзя исключить, что провоцирующим фактором для данного обострения послужило выполнение ангиопульмонографии с введением контрастного вещества, поскольку преходящее снижение уровня тромбоцитов и эпизодические повышения температуры тела стали отмечаться еще с ноября 2013 г., т. е. практически сразу после вмешательства. Учитывая изложенное, контрастирование легочной артерии для верификации ТЭЛА в описываемую госпитализацию не проводилось. Перфузионно-вентиляционная сцинтиграфия легких по техническим причинам выполнена не была. Заметим, что инструментальное подтверждение диагноза повторной ТЭЛА никак не сказалось бы на тактике антикоагулянтной терапии, абсолютно показанной в описываемом случае.

Было выполнено МСКТ грудной клетки без введения контраста (рис. 2).

Как и на предшествующих мультиспиральных компьютерных томограммах, выполненных в ноябре 2013 г., сохранялись участки пневмофиброза после перенесенных ТЭЛА, а также зоны мозаичной перфузии (последний феномен, обусловленный перераспределением кровотока с неравномерным кровоснабже-

нием различных участков легочной ткани, весьма характерен для ХПЭЛГ). Наряду со «старыми» изменениями появились свежие участки уплотнения интерстициальной ткани в верхней доле левого легкого, указывающие на возможную интерстициальную пневмонию либо альвеолит, наличие которых вполне объяснимо на фоне обострения аутоиммунного процесса. Одновременно отмечалась быстрая аускультативная динамика в виде появления обширной зоны мелкопузырчатых хрипов в левом легочном поле.

Формат описания настоящего клинического случая не предполагает обсуждения вопросов стандартного лечения декомпенсированного легочного сердца у больных ВТЭО, включавшего в наш случай оксигенотерапию, небольшие дозы антагонистов кальция, фуросемид и антагонистов альдостерона. Что касается антикоагулянтной терапии, то при остром тромботическом эпизоде обычно предлагается заменять варфарин (по крайней мере на период декомпенсации) на более управляемый препарат прямого действия — нефракционированный или низкомолекулярный гепарин либо фондапаринукс [2, 4, 10, 11]. Однако на момент госпитализации осуществление такой «стандартной» тактики не представлялось возможным в связи с выраженной тромбоцитопенией (см. выше) и передозировкой варфарина (МНО = 4,6) вследствие нарушения белково-синтетической функции печени и замедления метаболизма препарата, обусловленных застоем в системе большого круга кровообращения. Сложившаяся клиническая ситуация требовала временного прекращения антикоагулянтного лечения — нормализации количества тромбоцитов в крови и возврата МНО в терапевтический диапазон.

Обострение АФС, сопровождавшееся критическим поражением органов-мишеней (в первую очередь легких), явилось абсолютным показанием для назначения массивной терапии кортикостероидами [15]. Проведена пульс-терапия метипредом (4 инфузии по 500 мг через день) с переходом на пероральный прием препарата 32 мг/сут с постепенным уменьшением дозы. Лечение оказало отчетливый положительный эффект в виде снижения температуры тела, нормализации показателей острой фазы воспаления, быстрого увеличения количества тромбоцитов > 100 тыс/мкл. Коррекция тромбоцитопении позволила возобновить антикоагулянтную терапию: после снижения МНО $< 2,0$ назначен низкомолекулярный гепарин (клексан) в лечебной дозировке 1 мг/кг 2 раза в день, лечение которым было рекомендовано продолжить до операции. В связи с этим заметим, что при обострении АФС препараты гепарина могут быть предпочтительнее не прямых антикоагулянтов за счет дополнительного иммуносупрессивного действия, связанного, в частности, с воздействием на систему комплемента.

В течение трех недель удалось добиться относительной компенсации сердечно-легочной недостаточности. На момент выписки из стационара (начало февраля 2014 г.) потребности в оксигенотерапии не было, больная обслуживала себя без одышки, SpO_2 без ингаляции кислорода повысилась до 95–98%. В легких полностью исчезли хрипы, по данным МСКТ, уменьшилась зона инфильтрации в левом легком. При контрольной ЭхоКГ обращает внимание снижение СДЛА до 80 мм рт. ст., уменьшение размеров правых отделов сердца и степени трикуспидальной регургитации (табл. 1).

Стабилизация состояния позволила осуществить транспортировку больной в кардиохирургический стационар (Германия). Несмотря на высокий риск, обусловленный недавним

обострением АФС, эпизодом сердечной декомпенсации и продолжающейся терапией высокими дозами стероидов, откладывать операцию по вполне понятным причинам было нецелесообразно. Легочная эндартерэктомия была выполнена в конце февраля 2014 г. Описание технических деталей оперативного вмешательства выходит за рамки настоящей статьи, предназначенной в первую очередь для терапевтической аудитории. Отметим лишь, что послеоперационный период прошел без осложнений. Больная вернулась к работе (бухгалтер), ограничений повседневной физической активности нет. При контрольном обследовании (май 2014 г.) уровень давления в легочной артерии и размеры правых отделов сердца в пределах нормы (табл. 1).

В заключение считаем уместным подчеркнуть, что подобного положительного эффекта можно ожидать у большинства больных ХПЭЛГ, не имеющих противопоказаний к хирургическому лечению, главным из которых является дистальная локализация тромбов в легочном русле. Вообще, отдаленный прогноз у лиц, переживших легочную эндартерэктомию, можно считать относительно благоприятным [16–18]. Потребность в оксигенотерапии сохраняется лишь у 10% больных, а возврат к активной трудовой деятельности оказывается возможен в 62% случаев. Шестилетняя выживаемость, по разным данным, колеблется в пределах 75–92% [19–21]. Залогом долгосрочного успеха является поддержание адекватной антикоагуляции [2, 4]. Единственным препаратом, разрешенным к использованию у обсуждаемой категории больных, остается варфарин, терапию которым необходимо проводить неопределенно долго. Остальное лечение во многом определяется тяжестью резидуальной сердечно-легочной недостаточности, а также этиологией ВТЭО. Очевидно, что в описываемом случае требует отдельного обсуждения иммуно-

супрессивная терапия (небольшие дозы кортикостероидов либо Плаквенил и т. п.), назначаемая под наблюдением ревматолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляя клинический разбор больной с рецидивирующими ВТЭО, мы считаем необходимым в первую очередь продемонстрировать значимость антикоагулянтного лечения, неадекватность или отказ от которого приводит к развитию тяжелых, трудноустраняемых последствий.

Следует понимать, что патогенез ВТЭО связан с комбинацией многочисленных факторов риска. Поэтому у конкретного больного чрезвычайно важно не только оценить пусковые моменты, непосредственно связанные с ВТЭО (травма, операция, прием контрацептивов и т. п.), но и провести скрининг всех возможных факторов, предрасполагающих к тромбообразованию.

Это необходимо как для выбора оптимальной продолжительности антикоагуляции, так и для назначения сопутствующего лечения (например, при выявлении аутоиммунной или онкологической патологии).

После перенесенной ТЭЛА целесообразно выполнять эхокардиографическое обследование в динамике для раннего выявления ХПЭЛГ. У больных с одышкой и правожелудочковой недостаточностью данный диагноз следует исключать вне зависимости от указаний на эпизод ВТЭО в анамнезе.

Каждый больной с установленным диагнозом ХПЭЛГ должен быть незамедлительно обследован на предмет возможности хирургического лечения. При наличии показаний операцию легочной эндартерэктомии следует проводить в максимально сжатые сроки в условиях стационара, имеющего достаточный опыт подобных вмешательств.



ИСТОЧНИКИ

- VTE Impact Assessment Group in Europe. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756–764.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982, Feb, 81 (2): 151–8.
- Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788–1830.
- Presti B, Berthrong M, Sherwin RM. Chronic thrombosis of major pulmonary arteries. *Hum Pathol*, 1990, 21: 601–606.
- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2236–2238.
- McNeil K¹, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*, 2007, Sep, 93 (9): 1152–8.
- Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота в лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*, 2013, 1: 53–65.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, Jun. 17, 107 (23 Suppl. 1): I22–30.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2010, 1 (2).
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*, 2012, 141 (2 (Suppl.)): e419S–e494S.
- Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation*, 2011, Feb. 15, 123 (6): 664–7.

13. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. European Genetics foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology; Mediterranean League on Thromboembolism. *Int Angiol*, 2005, Mar, 24 (1): 1–26.
14. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141 (3): 702–710.
15. R. Cervera Update on the Diagnosis, Treatment, and Prognosis of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12: 70–76.
16. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94 (1): 97–103.
17. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141 (3): 702–710.
18. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, Morsolini M, Darteville P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013, 41 (3): 735–742.
19. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Watt CN, Moser KM. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 523–528.
20. Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Nakajima N, Kuriyama T. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*, 2008, 72: 958–965.
21. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, Gatto E, Monterosso C, Morsolini M, Nicolardi S, Tramontin C, Pozzi E, Vigano` M. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 419–424.

РИВАРОКСАБАН ПРИ ТРОМБОЗЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

А.Ю. Рычков, Н.Ю. Хорькова, Е.И. Ярославская

Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»

Фибрилляция и трепетание предсердий представляют важные проблемы современной кардиологии. Частота этих патологий существенно возрастает с возрастом. Фибрилляция предсердий является фактором, приводящим к возрастанию риска тромбоэмболических осложнений, в частности тромба в ушке левого предсердия — одного из независимых предикторов инсульта. В последнее время все большее распространение при профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов получают новые пероральные антикоагулянты. В настоящей публикации мы приводим описание клинического случая применения нового перорального антикоагулянта ривароксабана при тромбозе левого предсердия у пациента с фибрилляцией предсердий при проведении катетерной абляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трепетание предсердий, тромбоэмболические осложнения, тромбоз левого предсердия, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1—2%, и этот показатель, вероятно, возрастет в ближайшие 50 лет. По современным представлениям ФП ассоциируются с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций [1, 2].

Частота ишемического инсульта у пациентов с ФП неревматической этиологии составляет 3—8% в год (в среднем 5%), что в 2—7 раз выше, чем у лиц без ФП. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в 75% случаев является тромбоз левого предсердия (ЛП), в

частности ушка левого предсердия, определяемый при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). Эффективным методом лечения пациентов с пароксизмальной формой ФП является радиочастотная абляция (РЧА). Для снижения риска тромбоэмболических осложнений перед операцией проводится ЧПЭхоКГ. Выявление тромба в ЛП является абсолютным противопоказанием для проведения РЧА.

Новые пероральные антикоагулянты представляют альтернативу антагонистам витамина К для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП неклапанного генеза [3]. Приводим клинический случай применения при катетерной абляции нового перорального антикоагулянта, прямого ингибитора активированного X-фактора свертывания

РИСУНОК 1



крови ривароксабана у пациентки с тромбозом ушка ЛП при ФП.

Клинический пример. Пациентка Р, 62 года, поступила в клинику в для проведения операции радиочастотной изоляции устьев легочных вен с использованием навигационной системы CARTO. При поступлении предъявляла жалобы на частые, до двух раз в неделю, приступы учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождающиеся снижением АД, головокружением, резкой слабостью, предобморочными состояниями, продолжительностью от нескольких часов до суток, купирующиеся иногда пропранололом, но чаще внутривенным введением амиодарона. Анамнез заболевания: артериальная гипертония в течение многих лет, максимальные цифры повышения АД 170/100 мм рт. ст., на фоне гипотензивной терапии цифры АД чаще в пределах 120–130/80 мм рт. ст. В течение 2 лет стали беспокоить приступы учащенного неритмичного сердцебиения. Ухудшение самочувствия в течение последних 6 мес., когда приступы сердцебиений стали частыми и про-

должительными, длительностью до суток. С антиаритмической целью принимала амиодарон, на фоне приема которого развивался гипотиреоз, препарат был отменен. Позже с целью контроля синусового ритма назначались комбинации антиаритмических препаратов: β -блокаторы с аллапинином, β -блокаторы с пропранололом, соталол с аллапинином — без клинического эффекта. С учетом наличия частых гемодинамически значимых пароксизмов ФП и

неэффективности антиаритмической терапии пациентка была направлена в центр для проведения оперативного вмешательства. Антикоагулянтной терапии пациентка не получала из-за отсутствия возможности регулярного контроля МНО по месту жительства.

При поступлении в наш центр состояние расценено как удовлетворительное. На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин. При проведении эхокардиографии полости сердца не расширены, выявлена незначительная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки (толщина межжелудочковой перегородки 13 мм); глобальная сократительная функция миокарда левого желудочка удовлетворительная. По результатам ЧПЭхоКГ в ушке ЛП определяется мягкий пристеночный тромб неоднородной экзогенности, наполняющий всю полость ушка с флотирующим краем (рис. 1), и признаки спонтанного эхоконтрастирования в ЛП.

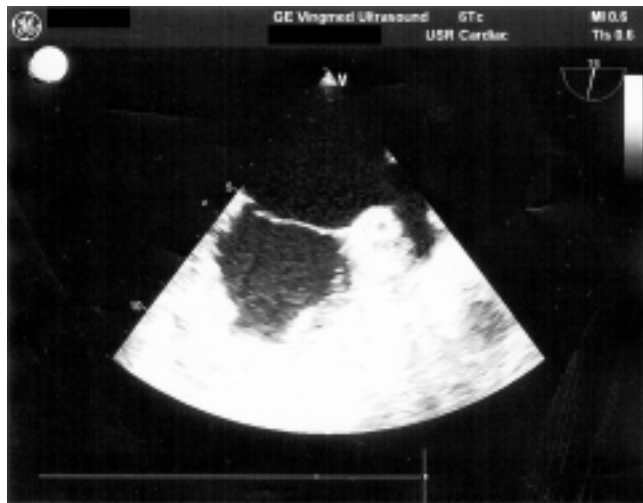
По результатам обследования в стационаре выставлен диагноз *артериальная гипертония*

III стадии, 2-й степени, риск 4. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, частые приступы. Тромб в ушке левого предсердия. ХСН I, ФК II (NYHA).

С учетом данных ЧП-ЭхоКГ оперативное вмешательство не выполнено. Учитывая отсутствие возможности контроля МНО по месту жительства, в стационаре пациентке назначен прием ривароксабана в суточной дозе 20 мг. При выписке из центра рекомендовано проведение контрольной ЧПЭхоКГ через 3 мес. на фоне постоянной антикоагулянтной терапии ривароксабаном.

Через 3 мес. пациентка повторно госпитализирована в клинику для проведения контрольной ЧПЭхоКГ и решения вопроса о выполнении РЧА. По результатам ЧПЭхоКГ признаков тромбоза ушка ЛП (*рис. 2*) не выявлено, скоростные показатели в ушках нормализовались. С учетом полученного эффекта, а также отсутствия возможности контролируемого приема варфарина в последующем для профилактики тромбоэмболических осложнений оставлен новый пероральный антикоагулянт ривароксабан в суточной дозе 20 мг. ВСЭФИ и операция — РЧ-изоляция устьев легочных вен были успешно выполнены пациентке на фоне непрерывной терапии ривароксабаном. В раннем и отдаленном (период наблюдения 3 мес.) послеоперационном периоде тромбоэмболических осложнений и кровотечений на лечении ривароксабаном не зарегистрировано. Пациентка отметила 2 рецидива ФП, не сопро-

РИСУНОК 2



вождавшихся резким ухудшением самочувствия и расстройствами гемодинамики, купированные в течение часа дополнительным приемом пропafenона.

В клиническом исследовании III фазы ROCKET-AF было показано, что ривароксабан способен предотвращать тромбоэмболические осложнения ФП не менее эффективно, чем варфарин [4]. Это позволило рекомендовать препарат для широкого применения в клинической практике [3].

В доступной литературе найдены единичные сообщения о возможности растворения тромба в ушке ЛП у пациентов с ФП, подтвержденные динамикой ЧПЭхоКГ [6, 7]. Предполагается, что ривароксабан, действуя через Ха-фактор свертываемости крови, за счет снижения образования тромбина [8] нарушает формирование тромба и делает его более восприимчивым к действию фибринолитических ферментов [9]. Сообщений о возможности применения ривароксабана при подготовке к

операции РЧА ФП в доступной литературе нами не найдено.

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности использования новых пероральных антикоагулянтов при самой операции. В частности, эксперты АНА/ACC/HRS [10], отмечая недостаточное количество исследований и неоднозначные результаты, не отрицают возможности их применения. Новые публикации результатов многоцентрового регистра [5] и когортного исследования [11] подтверждают

эффективность и безопасность ривароксабана и при катетерной абляции ФП. Для окончательного решения этого вопроса проводится масштабное многоцентровое исследование VENTURE-AF [12].

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность применения нового перорального антикоагулянта ривароксабан при тромбозе ушка ЛП у пациентки с пароксизмальной формой ФП при подготовке и проведении операции катетерной абляции.



ИСТОЧНИКИ

1. Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease. Ed by Issa ZF, Miller JM, Zipes DP. Elsevier Inc., 2012: 726.
2. de Luna AB. Clinical arrhythmology. Wiley-Blackwell. 2011: 428.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 4 (102), 3.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 883-891.
5. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility & Safety of Uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation: Results from a Multicenter Prospective Registry. *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 18, 63(10): 982-988.
6. Hammerstingl C, Potzsch B, Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 109: 583-584.
7. Takasugi J, Yamagami H, Okata T et al. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovascular Diseases*, 2013, 36: 322-323.
8. Gerotziafas G, Elalamy I, Depasse F et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost.*, 2007, 5: 886-888.
9. Varin R, Mirshahi S, Mirshahi P et al. Whole blood clots are more resistant to lysis than plasma clots — greater efficacy of rivaroxaban. *Thromb Res.*, 2013, 131: 100-109.
10. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 28. pii: S0735-1097(14)01740-9.
11. Dillier R, Ammar S, Hessling G et al. Safety of continuous periprocedural rivaroxaban for patients undergoing left atrial catheter ablation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 2014, 7(4): 576-582.
12. Naccarelli GV, Cappato R, Hohnloser SH et al. Rationale and design of VENTURE-AF: a randomized, open-label, active-controlled multicenter study to evaluate the safety of rivaroxaban and vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.*, 2014, 41(2): 107-116.

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АСС/АНА 2013 ПО КОНТРОЛЮ ДИСЛИПИДЕМИИ: ЧТО НОВОГО И ПОЛЕЗНОГО ОНИ СОДЕРЖАТ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА? (ЛЕКЦИЯ)

А.В. Сусеков, д.м.н., З.Г. Лугинова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной летальных исходов в Российской Федерации. Важный вклад в усложнение эпидемической ситуации вносят атеросклероз и дислипидемии. В России проблема с этими заболеваниями стоит наиболее остро, что обусловлено как недостаточной немедикаментозной профилактикой, так и особенностями фармакотерапии дислипидемий. В последние годы в мире вышло несколько вариантов рекомендаций по контролю и лечению этих заболеваний. В представленной публикации проводится сравнительная оценка этих рекомендаций и подробно рассматриваются одни из наиболее новых рекомендаций международного уровня и возможность их применения в условиях российского здравоохранения.

В конце 2013 — начале 2014 г. большой резонанс вызвали рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями, выпущенные Американской коллегией кардиологов Американской ассоциации сердца. Это были одни из последних рекомендаций в этой области. Если рассмотреть эволюцию официальных рекомендаций (*иллюстрация 1*) по контролю холестерина, становится очевидно, что основная доказательная база формировалась в США после 1988 г, а в Европе после 1994 г. Европейских рекомендаций вышло 5 версий — последние в 2011 г. В них были зафиксированы жесткие целевые уровни холестерина ЛПНП для больных очень высокого риска $\leq 1,8$ ммоль/л. В Американских рекомендациях также отмечено постепенное ужесточение требований к этому показателю, и целевые

уровни холестерина ЛПНП были снижены с $\leq 2,6$ ммоль/л до $\leq 1,8$ ммоль/л. Таким образом, с 2011 г. позиции европейских и американских липидологов стали унифицированными. Однако в Американских рекомендациях, вышедших в 2013 г., целевой уровень холестерина ЛПНП был отменен и сделан акцент на высоких и умеренных дозах статинов.

Иллюстрация 2. В отношении качества лечения больных высокого риска в отношении липидного обмена на взгляд автора наиболее показательными являются результаты исследования DYSIS-Canada, опубликованные в 2010 г. Из данных исследования видно, что по структуре факторов риска в канадской популяции доминируют метаболические факторы риска — гипертония, сахарный диабет 2-го типа, метабо-

лический синдром. В то же время, поскольку канадские врачи применяют больше аторвастатина в дозе 20 мг/сут (почти 50% назначений), мы видим, что средние уровни липидов у почти 2,5 тыс. пациентов, принимающих статины, достаточно оптимистичны, что видно из информации, представленной на слайде. В структуре назначений при липидснижающей терапии доминирует аторвастатин, на втором месте синтетический розувастатин, в меньшей степени — симвастатин и другая терапия. Особенности лечения пациентов с дислипидемиями в Канаде — достаточно большой процент назначений комбинированной терапии статинами с эзетимибом.

Иллюстрация 3. Большой интерес специалистов в 2014 г. вызвали результаты части исследования DYSIS, проведенной в Китае. Было установлено, что в структуре назначений статинов в этой стране одинаковая доля приходится на аторвастатин и симвастатин, в меньшей степени розувастатин, статины более ранних поколений практически не используются. Показатели уровня липидов у более 25 тыс. китайских пациентов, принимавших статины в течение 3 месяцев, представлены на слайде. В отношении качества лечения больных очень высокого риска мы видим, что дозы ста-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 1

ЭВОЛЮЦИЯ ОФИЦИАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО КОНТРОЛЮ ХОЛЕСТЕРИНА (1988–2013)



ИЛЛЮСТРАЦИЯ 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ DYSIS-CANADA (2010)

<p>Пациенты на статинах (n=2436)</p> <p>Курение — 14%; ХСН — 4,1%; ИБС — 37% Гипертония — 75% СД2 — 48% Метаболический синдром — 51%</p> <p>Липиды, ммоль/л Общий ХС — 4,0 ЛНП — 2,0 Тг — 1,4 ЛВП — 1,1 ХС-нелВП — 3,31</p>	<p>Симвастатин (%) 40 мг — 9,5 Аторвастатин (%) 20 мг — 49,7 Розувастатин (%) 10 мг — 37,4 Правастатин (%) — 2,5 Флувастатин (%) — 0,2 Ловастатин (%) — 0,7 Статины + эзетимиб — 11,1 Фибраты — 2,3 Никотиновая кислота — 1,3</p>
---	---

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ DYSIS В КИТАЕ (2014)

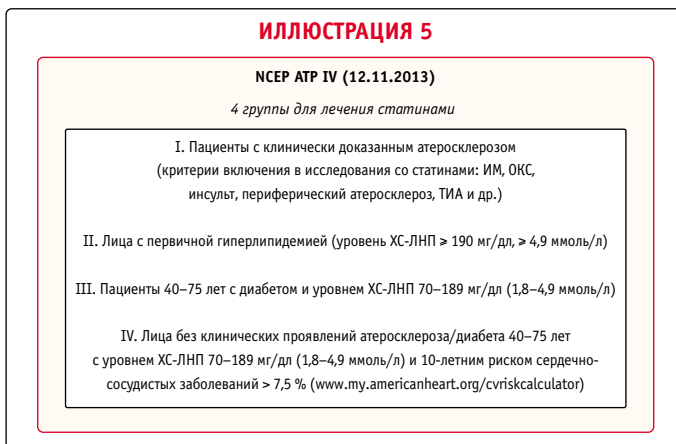
XII пятилетка (2011–2015):
Смертность от инсульта повысилась: < 5%
Общая смертность повысилась: < 10%

<p>Пациенты на статинах (n = 25317)</p> <p>Общий ХС — 4,59 ЛНП — 2,63 Тг — 1,89 ЛВП — 1,28 ХС-нелВП — 3,31</p> <p>Очень высокий СС риск:</p> <p>Симва 10 мг — 9% Симва 40 мг — 36% Симва 20 мг — 44% Симва 80 мг — 8%</p>	<p>Симвастатин (%) — 36,6 Аторвастатин (%) — 36,6 Розувастатин (%) — 8,5 Правастатин (%) — 3,3 Флувастатин (%) — 2,5 Ловастатин (%) — 0,7 Питавастатин (%) — 0,7 Красный рис (Xuezhikang) — 5,0 Фибраты — 5,0</p>
---	---

тинов, эквивалентные симвастину в дозировке 20 и 40 мг, составляют 44 и 36% соответственно.

Иллюстрация 4. В среде специалистов Американские рекомендации получили еще другое название NСЕР АТР IV, что означает IV версию национальной образовательной программы по холестерину для взрослых 2013 г. В Американских рекомендациях при первичной профилактике у пациентов, имеющих уровень холестерина низкой плотности более 4,9 ммоль/л, рекомендовано назначение высоких доз статинов или умеренных доз при наличии противопоказаний к использованию высоких доз. При уровне холестерина ЛПНП менее 4,9 ммоль/л или при наличии у пациентов сахарного диабета 1-го или 2-го типа, если возраст пациентов составляет 40–75 лет, назначают либо умеренные, либо высокие дозы статинов при отсутствии противопоказаний. Врачам также рекомендуется подсчитать 10-летний сердечно-сосудистый риск, и если он превышает 7,5%, для больных в возрасте 40–75 лет назначают опять же умеренные или высокие дозы статинов.

Иллюстрация 5. На взгляд автора, положительной чертой Американских рекомендаций является четкое разделение па-



циентов на 4 группы для лечения статинами (см. слайд). Первую группу составляют пациенты с клинически выраженным атеросклерозом, т. е. фактически люди, включаемые в рандомизированные клинические исследования статинов. Вторую группу фактически составляют пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, имеющие очень высокие уровни холестерина. В третью группу входят пациенты с сахарным диабетом с достаточно широким диапазоном уровня холестерина ЛПНП. И наконец, четвертая группа — группа первичной профилактики с широким диапа-

наличии противопоказаний для этого — умеренные дозы. Пожилым пациентам старше 75 лет обычно назначают умеренные дозы при наличии противопоказаний к назначению высоких доз.

Иллюстрация 7. В отношении доказательной базы терапии статинами в Американских рекомендациях, как мы уже обсуждали, целевые уровни холестерина ЛПНП были отменены. Эта отмена была обоснована данными, полученными в результате рандомизированных клинических исследований. Нужно обратить внимание, что применение высоких доз статинов получило наиболее высокий уровень доказательности IA. Такой же класс и уровень доказательности применим для назначения умеренных доз пациентам с выявленным атеросклерозом, имеющим противопоказание к применению высоких доз этих препаратов. Несколько менее высокий уровень доказательности имеют другие рекомендации: необходимость взвесить риск соотношения пользы и опасности возникновения по-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 7

НСЕР АТР IV: ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ

Рекомендации	Класс	Уровень
Целевые уровни — никаких рекомендаций	–	–
Высокие дозы статинов у больных с клиническими проявлениями атеросклероза	I	A
Если высокие дозы противопоказаны у больных с документированным атеросклерозом — назначь умеренные дозы статинов	I	A
У пациентов > 75 лет с клиническими проявлениями атеросклероза необходимо взвесить риск пользы/побочных эффектов назначения высоких/умеренных доз статинов	IIa	B (16,20–43)
У пациентов с уровнем ХС-ЛНП > 4,9 ммоль/л и Tg > 5,6 ммоль/л – исключи вторичные причины	I++	B (44,45)

зоном уровня холестерина ЛПНП и 10-летним сердечно-сосудистым риском, превышающим 7,5%.

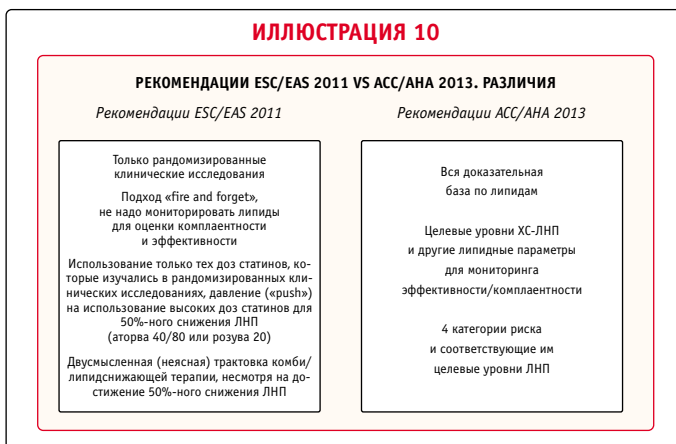
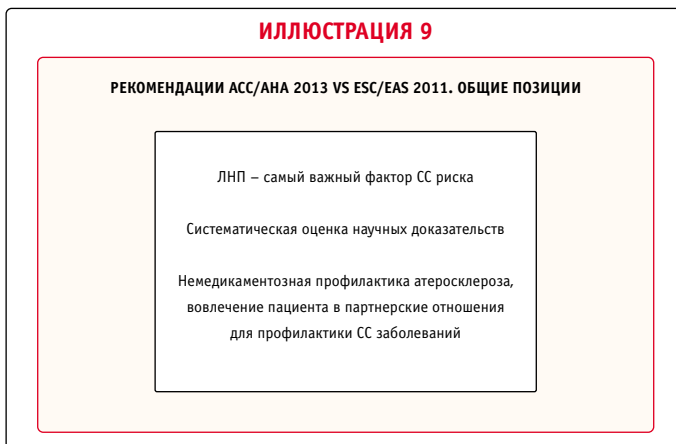
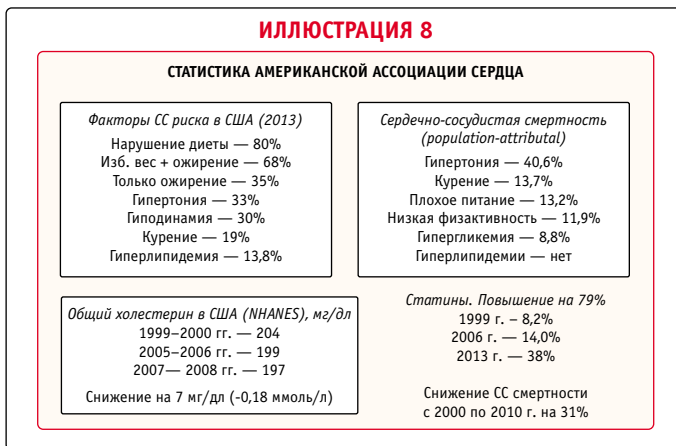
Иллюстрация 6. Вторичная профилактика в Американских рекомендациях проводится взрослым старше 21 года, являющимся кандидатами на терапию статинами. При этом для назначения статинов у таких пациентов должны быть выявлены клинические признаки атеросклероза сонных, коронарных, периферических артерий. Пациентам моложе 75 лет рекомендованы высокие дозы статинов, а при

бочных эффектов при назначении высоких или умеренных доз статинов у пациентов с атеросклерозом в возрасте старше 75 лет (IIaB), а также — исключение вторичных причин у лиц с выраженной гиперхолестеринемией, а также у лиц с изолированной или комбинированной высокой гипертриглицеридемией (IB).

Иллюстрация 8. Следующий вопрос — применимость Американских рекомендаций в реальной практике. Его можно рассмотреть на американской популяции пациентов. Если оценить

распределение факторов сердечно-сосудистого риска в США за 2013–2014 гг. становится очевидно, что основными из них являются нарушение диеты, избыточная масса тела и ожирение. В меньшей степени — гипертония и гиподинамия, курение. В то время как дислипидемия среди них является наименее значимой — 13,8%. При этом в сердечно-сосудистую смертность гиперлипидемии вклад совсем не вносят. Из данных исследования NHANES видно, что с 1999 до 2008 г. средний уровень холестерина ЛПНП у американской нации снизился на 7 мг/дл (или на 0,18 ммоль/л). Это эффект активного внедрения терапии статинами, прежде всего аторвастатином, в первичной и вторичной профилактике. Как видно, за этот период назначение статинов увеличилось на 79%, а смертность из-за сердечно-сосудистых причин снизилась на 31%.

Иллюстрация 9. Нужно отметить общие положения между Европейскими и Американскими рекомендациями. Это в первую очередь акцент на то, что холестерин ЛПНП («плохой» холестерин) является самым главным фактором сердечно-сосудистого риска. Кроме того, как в одних, так и в других рекомендациях была проведена систематическая оценка научных доказательств и сделан ак-



цент на немедикаментозной профилактике атеросклероза и необходимости вовлечения пациентов в партнерские отношения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Иллюстрация 10. В то же время Европейские и Американские рекомендации имеют также различия между собой. Они представлены на рисунке. Это доказательная база рекомендаций: для Американских — рандомизированные клинические исследования, для Европейских — вся доказательная база по липидам. Подход «Fire and forget» — «Выстрелить и забыть» означает отсутствие необходимости мониторировать

рина ЛПНП. Среди особенностей Европейских рекомендаций можно выделить наличие 4 категорий сердечно-сосудистого риска и соответствующих им целевых уровней холестерина ЛПНП; а также упор на необходимость использования целевых уровней холестерина ЛПНП и других липидных параметров для мониторинга эффективности/комплаентности терапии. Фактически это показатели, позволяющие врачу определить в повседневной практике — находится пациент у цели липидснижающей терапии или нет.

Иллюстрация 11. На этом слайде представлена пирамида основных клинических исследований с аторвастатином за последние 18 лет. Эта пирамида самодостаточна и здесь изучены практически все популяции больных с гиперхолестеринемией: бессимптомные, пациенты, получившие ангиопластику, пациенты, получающие высокие дозы аторвастатина (Raal F et al., 2000), а также отдельные популяции — с острым коронарным синдромом (исследование MIRACL), больные с артериальной гипертензией (Ascot-LLA), пациенты с сахарным диабетом 2-го



уровень липидов после назначения статинов. Он вызвал основную критику научной общест-венности и клинических липидологов. Факти-чески это первый официальный конфликт в ли-пидологии между наукой и повседневной кли-нической практикой. Другая отличительная черта Американских рекомендаций — давление на применение высоких доз статинов. Кроме того, на взгляд автора этой публикации, в Аме-риканских рекомендациях присутствует дву-смысленная трактовка комбинированной ли-пидснижающей терапии, несмотря на достиже-ние пациентами 50%-ного снижения холесте-

типа (CARDS). Представлено также классичес-кое исследование PROVE-IT 22, в котором была показана эффективность и безопасность высо-кой дозы оригинального аторвастатина (80 мг) и классические исследования пациентов с ише-мической болезнью сердца после инфаркта миокарда — TNT и IDEAL. Вся линейка дозиро-вок аторвастатина от 10 до 80 мг подтвердила эффективность и безопасность этого препара-та, и хотелось бы подчеркнуть, что именно ис-следования с аторвастатином стали основой для формирования климата рекомендаций в Америке и Европе за последние 15 лет.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 12

ХС-ЛНП: ...ВСЕ НИЖЕ, И НИЖЕ, И НИЖЕ?

Снижение риска СС событий у наивных* пациентов, на терапии статинами, с исходным уровнем ХС-ЛНП 2,0 ммоль/л

Доза Аторвастатина	Δ % ХС-ЛНП	Достигнутый уровень ХС-ЛНП	Абсолютное снижение ХС-ЛНП	Предсказанное снижение СС событий, %
10 мг	-42%	1,16	0,84	-16,8%
20 мг	-45%	1,10	0,90	-18,0%
40 мг	-47%	1,06	0,94	-18,8%**
80 мг	-50%	1,00	1,00	-20,0%**

* Statin-naïve pts — т. е. больных, ранее не получавших статины.

** Объединенный показатель 1,8%

Иллюстрация 12. Важный вопрос — насколько целесообразно снижение уровня холестерина ЛПНП почти до нуля? Здесь хотелось бы обратить ваше внимание на публикацию Алана Снайдермана, который в элегантном метаанализе показал, что переход с дозы аторвастатина 40 мг на 80 мг у пациентов с исходным уровнем холестерина около 2 ммоль/л дает очень небольшой выигрыш в снижении предсказанных сердечно-сосудистых событий — всего 1,8%. Поэтому авторы данного материала убеждены, что для первичной профилактики стартовая и поддерживающая доза аторвастатина составляет 20 мг/сут, а не 10 мг/сут. А доза, необходимая для вторичной профилактики, — 40 или 80 мг/сут, что соответствует опубликованным Американским рекомендациям.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 13

ТЕРАПИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ СТАТИНОВ В РФ НЕТ

Препарат	Дозы	Процент пациентов
Аторвастатин	10 мг	21
	20 мг	25
	40 мг	3
	80 мг	0,21*
Розувастатин	10 мг	10
	20 мг	3
	40 мг	0,14*
	5 мг	2
Симвастатин	10 мг	14
	20 мг	20
	40 мг	1,28*

* Объединенный показатель 1,63% (<2%)

Источник: IMS 2013

Иллюстрация 13. К сожалению, терапия статинами в России не идеальна. По данным IMS, интенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, симвастатин 40 мг/сут) получают суммарно менее 2% пациентов. Именно поэтому в нашей стране очень большие резервы по достижению целевых уровней холестерина ЛПНП, и фактически необходимо перевооружение — переключение пациентов высокого риска с низкодозовой те-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 14

НОВЫЕ АНГЛИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ JBS-III (26.03.2014)

- 1) ХС-нелВП (ХС-нелВП = Общ ХС-ХСЛВП) не натоцак
- 2) Липидснижающая терапия рекомендована:
 - а) документированные СС заболевания;
 - б) высокий СС риск, СД2 > 40 лет, ХПН III-V? СГЛП;
 - в) высокий 10-летний СС риск (NICE GUIDELINES 2014);
 - г) целевой уровень ХС-нелВП < 2,6 ммоль/л
- 3) Терапия для повышенного уровня ХС-ЛВП не рекомендована

рапии статинами на терапию в средних и высоких дозах.

Иллюстрация 14. В заключение хотелось бы анонсировать выход новых Английских рекомендаций JBS-III, которые были опубликованы в Великобритании 26 марта 2014 г. В этих рекомендациях уже появилась новая цель — холестерин неЛВП. Этот показатель может определяться у пациентов не натошак. Он более универсален и отражает весь спектр липидных нарушений у пациентов как исходно, так и в

ходе длительной терапии статинами. Целевые группы пациентов, которым рекомендована липидснижающая терапия, согласно этим рекомендациям, перечислены на слайде. Хотелось бы обратить ваше внимание, что целевой уровень холестерина неЛВП должен быть ниже 2,6 ммоль/л. Еще одна очень важная позиция этих рекомендаций состоит в том, что проведение лечения для повышения уровня холестерина ЛПВП не рекомендуется.



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТИКАГРЕЛОРА

Е.П. Панченко, д.м.н., профессор,

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

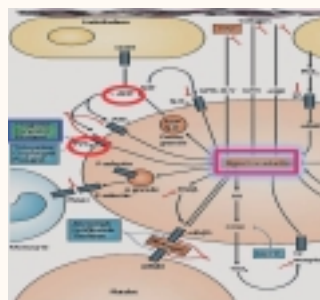
Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) у пациентов, переживших острые коронарные синдромы (ОКС), а также у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), является стандартом лечения на протяжении многих лет. Термин ДАТТ подразумевает комбинацию аспирина и ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (клопидогрела, празугрела или тикагрелора). К моменту появления тикагрелора клопидогрел был золотым стандартом, и поэтому в исследовании PLATO тикагрелор сравнивался с клопидогрелом в составе ДАТТ у больных ОКС. Тикагрелор показал несомненные преимущества перед клопидогрелом в отношении снижения риска ССЭ у больных ОКС, включая ССС, тем не менее в группе тикагрелора были обнаружены необычные побочные эффекты, которые требовали объяснения. Данный материал касается результатов исследований, раскрывающих преимущества и побочные эффекты тикагрелора с позиций поиска новых возможных механизмов действия препарата.

Тикагрелор относится к ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и, в отличие от тиенопиридинов, является производным циклопентилтриазолопиримидина (иллюстрация 1). Действие препарата начинается в течение 2 ч; пик концентрации в плазме достигается через 2–3 ч. У больных стабильной ИБС тикагрелор сильнее и быстрее, чем клопидогрел, ингибирует тромбоциты. Основное отличие тикагрелора от известных антиагрегантов состоит в обратимости действия на тромбоциты. Тикагрелор обладает обратимым действием на тромбоциты — это означает, что препарат препятствует АДФ вызванной активации тромбоцитов только в период фиксации на рецепторе, после того как препарат открепляется от рецептора, все живущие тромбоциты восстанавливают свою функцию. Степень

ингибирования функции тромбоцитов зависит от концентрации тикагрелора в плазме. При двукратном приеме препарата обеспечивается стабильный уровень активного соединения в плазме крови. В то время как продолжительность системного воздействия метаболитов тиенопиридинов существенно короче и не превышает 2–4 ч. Действие тикагрелора прекращает-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 1

ТИКАГРЕЛОЛ



Alan D. Michelson. *Nature Reviews, Drug Discovery*, 2010, Vol. 9, February

- Новый химический класс P2Y₁₂ ингибиторов — цикло-пентил-триазоло-пиримидин (структура молекулы похожа на аденозин)
- Не пролекарство, не активируется в печени
- Начало действия в течение 2 ч; пик в плазме через 2–3 ч
- Сильнее и быстрее, чем клопидогрел, ингибирует тромбоциты
- Обратимое связывание
- Степень ингибирования зависит от концентрации в плазме
- Действие прекращается через 36–48 ч
- Функция восстанавливается у всех живущих тромбоцитов

ся через 36–48 ч после однократного приема.

Тикагрелор является активным соединением (*иллюстрация 2*).

В отличие от тиаенопиридинов, для антитромбоцитарного действия ему не нужно активироваться до активного метаболита в печени. Препарат непосредственно связывается с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов. Клопидогрелу для осуществления антитромбоцитарной функции необходимо двойное превращение в активный метаболит, что является причиной более медленного начала антитромбоцитарного эффекта и необходимости нагрузочной дозы препарата.

На этом слайде (*иллюстрация 3*) демонстрируется способность тикагрелора и клопидогрела ингибировать функцию тромбоцитов в сравнении с плацебо у пациентов со стабильной стенокардией. Тикагрелор быстрее и сильнее, чем клопидогрел, подавляет функцию тромбоцитов. Через 2 ч действие тикагрелора на тромбоциты достигает максимума (Gurbel PA., Bliden K.P., Butler K. et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009, 120: 2577-2585).

Однако у больных ОКС (*иллюстрация 4*) максимальный антитромбоцитарный эффект тика-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 2

ТИКАГРЕЛОР ОБЛАДАЕТ ПРЯМЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ТОГДА КАК ВСЕ ТИАЕНОПИРИДИНЫ ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ НЕАКТИВНЫЕ ФОРМЫ ПРЕПАРАТОВ

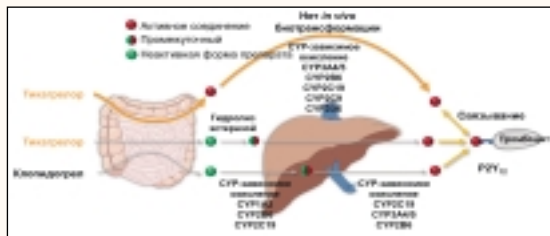
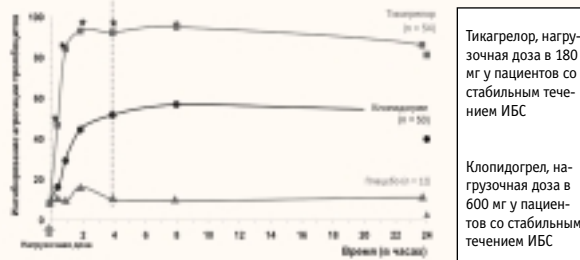


Рисунок по данным Schömgig A (2009). CYP, цитохром P450
Schömgig A. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1108–1111

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 3

ИНГИБИРОВАНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ: НАЧАЛО ЭФФЕКТА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

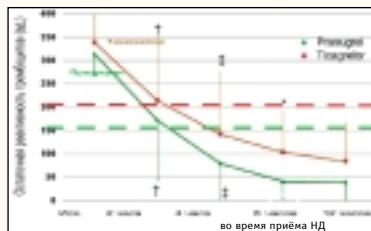


$p < 0,0001$ тикагрелор vs клопидогрел
Адаптировано на основании: Gurbel PA, et al. *Circulation*. 2009, 120: 2577-2585

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 4

ПРАЗУГРЕЛ, ТИКАГРЕЛОР И ОРТ У БОЛЬНЫХ ИМ ↑ ST

Две группы больных ИМ ↑ ST в первые 12 ч
Рандомизация: 1) 60 мг празугрела до перв. ЧКВ затем 5–10 мг (n = 25)
2) 180 мг тикагрелора до перв. ЧКВ затем 90 x 2 p (n = 25)
Все получали АСП — 100 мг



Parodi et al. *JACC*, 2013, 61: 1601-6

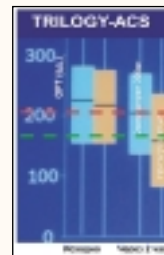


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 5

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТЬ (ПО ИССЛЕДОВАНИЮ PLATO)

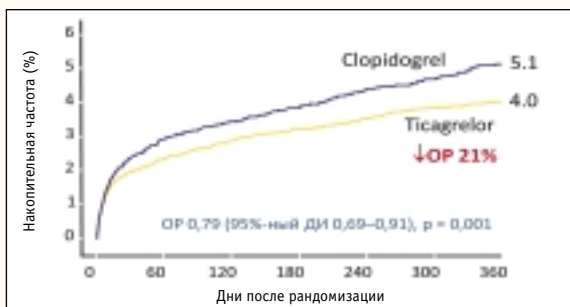
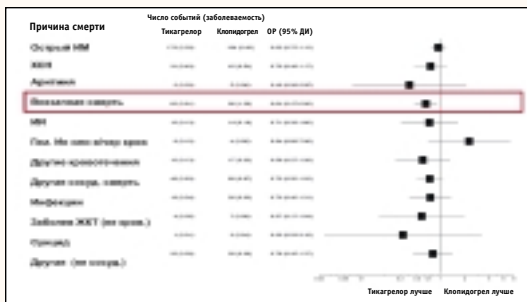


ИЛЛЮСТРАЦИЯ 6

АНАЛИЗ ПРИЧИН СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ ОКС В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO

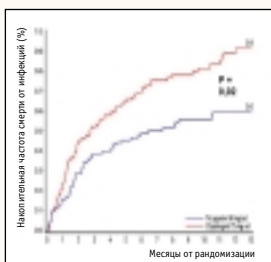


Varenhost et al. Heart, 2014, 0: 1-8. Doi:10.1136/heartjnl-2014-305619

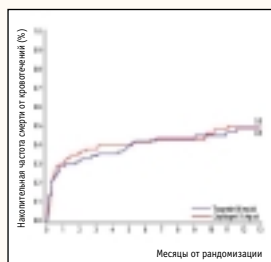
ИЛЛЮСТРАЦИЯ 7

АНАЛИЗ ПРИЧИН СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ ОКС В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO

Смерть от инфекций



Смерть от кровотечений



Varenhost et al. Heart, 2014, 0: 1-8. Doi:10.1136/heartjnl-2014-305619

грелора может наступать медленнее. Это было продемонстрировано Parodi и соавт. в 2013 г. Как видно из левого графика, через 2 ч приема антиагрегантных эффектов тикагрелора и празурела далеки от своего максимума. Значение ОРТ на тикагрелоре практически идентично эффекту клопидогрела на величину ОРТ в исследовании TRILOGY-ACS (график справа).

ЧТО ПОСЛУЖИЛО ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ПОИСКА НОВОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТИКАГРЕЛОРА?

PLATO — единственное крупное исследование с антиагрегантным препаратом (иллюстрация 5), в котором показано значимое преимущество тикагрелора над клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистой смертности (Wallentin, 2009; Wiviott, 2007; Yusuf, 2001). Подобного снижения сердечно-сосудистой смертности не отмечалось у пациентов, получавших празурел по сравнению с клопидогрелом (Wiviott, 2007). Анализ всех причин смерти в исследовании PLATO показал достоверное преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в отношении внезапной смерти, которая, как правило, вызывается нарушениями ритма сердца (иллюстрация 6). Имелась тенденция к преимуществу клопидогрела лишь в отноше-

нии смерти от геморрагического инсульта и внутримозговых кровоизлияний.

Отдельный анализ смерти от инфекции обнаружил также преимущества тикагрелора, в то время как частота смерти от кровотечений оказалась практически одинаковой в группах клопидогрела и тикагрелора (иллюстрация 7).

Согласно результатам исследования PLATO, терапия тикагрелором (иллюстрация 8) чаще сопровождается одышкой, повышением мочевой кислоты и креатинином, чем терапия клопидогрелом (Cannon, 2007; Storey, 2011; Wallentin, 2009). Кроме того, у части пациентов, получавших тикагрелор, отмечалась склонность к брадикардии.

На данном слайде (иллюстрация 9) представлены молекулы аденозина и тикагрелора, очевидно наличие сходства в их строении.

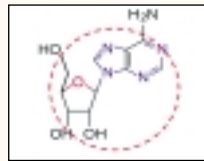
ИЛЛЮСТРАЦИЯ 8

ЧАСТОТА ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ТИКАГРЕЛОРА (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ PLATO)

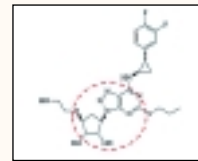
Побочное действие	Тика	Клопи	p	Комментарий и рекомендации производителя
Одышка (%)	13,8	7,8	< 0,001	Слабая и умеренная, у 30% исчезла через 7 дней.
Прекратившие лечение из-за одышки (%)	0,9	0,1	< 0,001	Чаще у пожилых, у пациентов с ХСН, ХОБЛ, бронхиальной астмой. Тикагрелор не принимать при наличии одышки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

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 9

СХОДСТВО МОЛЕКУЛ АДЕНОЗИНА И ТИКАГРЕЛОРА



Аденозин



Тикагрелор

ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ПОИСКА ИНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТИКАГРЕЛОРА

Не все благоприятные эффекты тикагрелора связаны с различиями по частоте кровотечений и способностью более мощно ингибировать тромбоциты. Гипотетически эффекты, выходящие за рамки ингибирования P2Y12, могут вносить свой вклад в клиническую эффективность тикагрелора (включая сердечно-сосудистую смертность) (Wittfeldt, 2013).

Одышка, которая встречается у больных, принимающих тикагрелор, является известным

эффектом аденозина (Adenocard US PI, 2013; Burki, 2005).

Сходство молекул тикагрелора и аденозина. Доклинические исследования указывали на возможность ингибирования захвата аденозина клетками под воздействием тикагрелора (Van Giezen, 2012).

Создатели препарата тикагрелор установили, что он способен ингибировать Na-независимый транспортер аденозина в клетку (ENT-1), вследствие чего эффекты, вызываемые аденозином, могут усиливаться. Аденозин живет в кровотоке не более 2 с, т. к. быстро захватывается клетками, в

ТАБЛИЦА 1. Физиологические эффекты аденозина

На тромбоциты	Ингибирует агрегацию тромбоцитов в PRP В крови аденозин быстро захватывают эритроциты Ингибирует активацию тромбоцитов посредством $A_{2A}R$ и $A_{2B}R$ ¹
На реакции воспаления	Низкие концентрации активируют $A1$ и $A3 R$ гемотаксис нейтрофилов и фагоцитов Высокие концентрации активируют $A2BR$ и ингибируют транспорт нейтрофилов, освобождение из гранул и продукцию медиаторов воспаления ² Генетический дефицит $A_{2B}R$ увеличивает смертность мышей от сепсиса и понижает содержание маркеров воспаления ³
На сердце	Действие через A_1R Отрицательный хронотропный (угнетение автоматического водителя ритма, подавление автоматизма) Отрицательный дромотропный эффект (подавление а-в проводимости) ⁴ Используется при лечении наджелудочковых тахикардий ⁵
На повреждающее действие ишемии и реперфузии на миокард	Уменьшает повреждение миокарда у человека ⁸ и на модели животных ^{6,7} Метаанализ 7 рандомизированных исследований ⁹ Введение в/коронарно после первичного ЧКВ ускоряет снижение ST и уменьшение ССЗ (тенденция) Высокие дозы после первичного ЧКВ понижают размер ИМ ¹⁰ Подавление ENT1 может обладать кардиопротективным эффектом за счет повышения концентрации эндогенного аденозина У мышей с генетическим дефицитом ENT1 меньше размер ИМ после ишемии и реперфузии ¹¹
На чувствительные нервные окончания	Стимулирует С-волокна легочных ветвей п. Vagus через A_1R и $A_{2A}R$ и тем самым вызывает ощущение одышки ¹²
На почки	АТФ и аденозин через $A1R$ влияют на систему канальцево-клубочковой обратной связи (ККОС) Функция ККОС ухудшалась у мышей с генетическим дефицитом ENT1 ¹³

¹ Johnston-Cox HA, Yang D, Ravid K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 46-51.

² Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 856-64.

³ Csoka B, Nemeth ZH, Rosenberger P et al. A_{2B} adenosine receptors protect against sepsis-induced mortality by dampening excessive inflammation. *J Immunol*, 2010, 185: 542-50.

⁴ Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D, Srinivas M. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J*, 1995, 9: 359-65.

⁵ Rankin AC, Brooks R, Ruskin JN, McGovern BA. Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia. *Am J Med*, 1992, 92: 655-64.

⁶ Gerczuk PZ, Kloner RA. An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 969-78.

⁷ Hausenloy DJ, Erik Bøtker H, Condorelli G, et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*, 2013, 98: 7-27.

⁸ Headrick JP, Lasley RD. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, 193: 189-214.

⁹ Singh M, Shah T, Khosla K et al. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2012, 6: 101-14.

¹⁰ Garcia-Dorado D, Otaegui I, Rodriguez Palomares JF, et al. Primary results of the PROMISE trial: myocardial protection with intracoronary adenosine given before reperfusion in patients with STEMI. *Eur Heart J*, 2013, 34 (Suppl. 1): Abstract 3736.

¹¹ Rose JB, Naydenova Z, Bang A et al. Equilibrative nucleoside transporter 1 plays an essential role in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298: H771-7.

¹² Burki NK, Lee LY. Blockade of airway sensory nerves and dyspnea in humans. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23: 279-82.

¹³ Li L, Mizel D, Huang Y et al. Tubuloglomerular feedback and renal function in mice with targeted deletion of the type 1 equilibrative nucleoside transporter. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304: F382-9.

которых он расходуется на образование АДФ и АТФ, а также может подвергаться дезаминированию, конечным продуктом дезаминирования является мочевиная кислота (*иллюстрация 10*). Гипоксия и повреждение тканей ассоциировано с образованием аденозина. Физиологические эффекты аденозина связаны с активацией рецепторов, которые через G-белки ингибируют или активируют аденилатциклазу, что, в свою очередь, повышает или снижает концентрацию ц-АМФ. На следующих трех слайдах представлены исследования, подтверждающие эффекты аденозина.

Физиологические эффекты аденозина представлены в *таблице 1*.

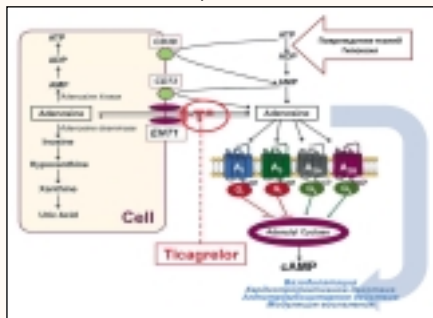
Таким образом, имеются основания предполагать наличие у тикагрелора двух механизмов действия (*иллюстрация 11*): ингибирование P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов и способность усиливать эффекты аденозина за счет ингибирования транспортера аденозина в клетки (ENT1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АДЕНОЗИНА И ТИКАГРЕЛОРА

Доклиническое изучение влияния тикагрелора на эффекты, вызываемые аденозином. Тикагрелор дозозависимо ингибирует захват аденозина эритроцитами человека (Van Giezen, 2012). Эффект примерно в 10 раз уступает по мощности действию дипиридамола, являющегося

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 10

ТИКАГРЕЛОР ИНГИБИРУЕТ ЗАХВАТ АДЕНОЗИНА, ВОЗДЕЙСТВУЯ НА ENT1 (NA-НЕЗАВИСИМЫЙ ТРАНСПОРТЕР АДЕНОЗИНА)



* Тикагрелор, связанный с ENT1. ENT1 = равновесная нуклеотидная транспортная система 1. King AE et al. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27: 416-425; Van Giezen JJ et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2012, 17: 164-172

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11

ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИКАГРЕЛОРА ОБУСЛАВЛИВАЕТ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЙ ЭФФЕКТ И УСИЛЕННЫЙ АДЕНОЗИНОВЫЙ ОТВЕТ



In vitro и в доклинических исследованиях Тикагрелора были продемонстрированы свойства, связанные с аденозином, что может повлечь за собой дальнейшее изучение более широкого спектра эффектов Тикагрелора. Вместе с тем корреляция данных свойств с клиническим эффектом или преимуществом доказана не была.

- Ингибирование ENT1 транспортера^{3,4}. (Усиленный эндогенный аденозиновый ответ)
- Ингибирование рецептора P2Y₁₂¹. (Антитромбоцитарный эффект)

ENT — равновесный нуклеозидный транспортер

¹ Van Giezen JJ, et al. J Thromb Haemost 2009, 7: 1556-1565

² Nylander S, et al. J Thromb Haemost 2013, 11: 1867-1876

³ Van Giezen JJ, et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2012, 17: 164-172

стандартной моделью ингибитора транспорта аденозина (Gresle, 1986; Van Giezen, 2012).

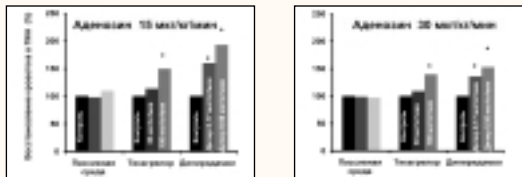
В эксперименте у собак (*иллюстрация 12*) тикагрелор усиливал эффект аденозина на коронарный кровоток после окклюзии коронарной артерии.

У здоровых добровольцев (*иллюстрация 13*) было изучено влияние возрастающих доз тикагрелора на усиление скорости коронарного кровотока, вызываемого возрастающими дозами аденозина. В исследование включили 40 человек, исследование было рандомизированным плацебо-контролируемым с использова-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 12

ТИКАГРЕЛОР УСИЛИВАЕТ СПОСОБНОСТЬ АДЕНОЗИНА УВЕЛИЧИВАТЬ КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК У СОБАК

Тикагрелор усиливал эффект аденозина на коронарный кровоток после 1-минутной окклюзии ПНА в эксперименте у собак (Van Giezen, 2012)

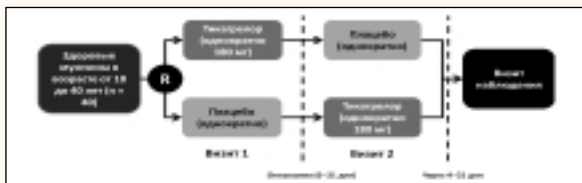


* $p < 0,05$ по сравнению с контролем, по результатам t -теста с неравной вариабельностью. Пассивная среда — вещество без терапевтического эффекта, использованное для доставки активного препарата. В данном случае это был физиологический раствор. Van Giezen JJ et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2012, 17: 164-172

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 13

ЭФФЕКТ ТИКАГРЕЛОРА НА ВЫЗЫВАЕМЫЙ АДЕНОЗИНОМ ПРИРОСТ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА У ЧЕЛОВЕКА

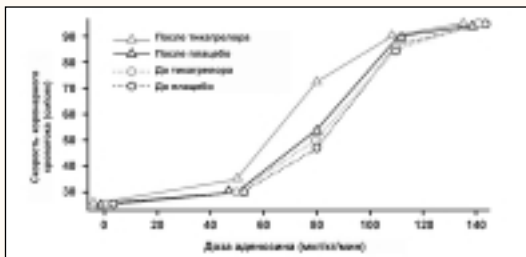
Цель исследования: определить, может ли тикагрелор в дозе, используемой в клинической практике, усилить реакции, вызываемые введением аденозина (увеличение скорости коронарного кровотока и возникновение одышки)



R = рандомизация
Wittfeldt A, et al. J Am Coll Cardiol 2013;61:723–727

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 14

ТИКАГРЕЛОР УСИЛИВАЕТ ПРИРОСТ СКОРОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА, ВЫЗЫВАЕМЫЙ АДЕНОЗИНОМ



Wittfeldt A, et al. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 723–727

нием «перекреста», т. е. у одних и тех же больных последовательное введение возрастающих доз аденозина проводилось на фоне тикагрелора и плацебо.

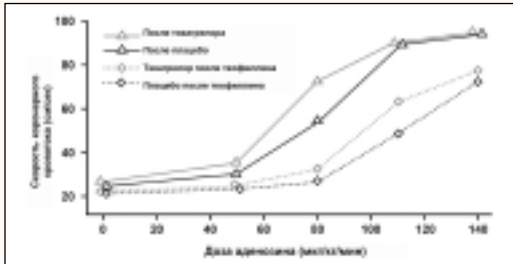
На данном графике (иллюстрация 14) представлена зависимость скорости коронарного кровотока (ось Y) от доз аденозина, вводимого внутривенно (ось X). Видно нарастание скорости коронарного кровотока на фоне возрастающих доз аденозина. Тикагрелор усиливал прирост скорости коронарного кровотока, вызываемый аденозином (сплошная желтая линия).

Внутривенно вводимый теофиллин (иллюстрация 15) подавлял усиливающее действие тикагрелора на скорость коронарного кровотока, стимулированную аденозином (сплошная и прерывистая желтые линии). Была обнаружена зависимость между дозой тикагрелора и усилением эффекта аденозина на скорость коронарного кровотока (иллюстрация 16).

В данном исследовании (иллюстрация 17) оценивали степень одышки на фоне введения аденозина. На данных графиках представлена зависимость выраженности ощущений одышки от вводимой дозы аденозина на фоне приема тикагрелора (левый график) и плацебо (правый график). Ощущение одышки было более выражено у па-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 15

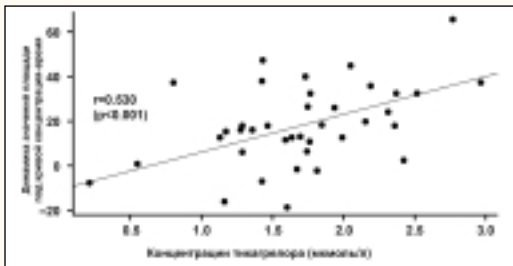
ТЕОФИЛЛИН ПОДАВЛЯЕТ УСИЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ТИКАГРЕЛОРА НА СКОРОСТЬ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА, СТИМУЛИРОВАННУЮ АДЕНОЗИНОМ



Wittfeldt A et al. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 723–727

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 16

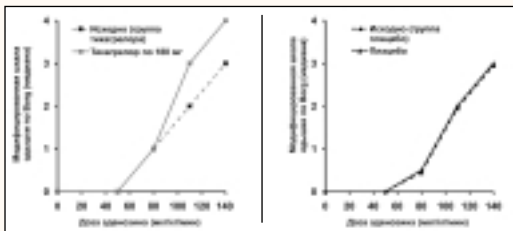
УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТА АДЕНОЗИНА НА СКОРОСТЬ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ЗАВИСИТ ОТ ДОЗЫ ТИКАГРЕЛОРА



Wittfeldt A et al. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 723–727

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 17

ОЩУЩЕНИЕ ОДЫШКИ* БОЛЕЕ ВЫРАЖЕНО У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ТИКАГРЕЛОР



* Оценка по модифицированной шкале Borg от 0 (отсутствие ощущения одышки) до 10 (максимальная выраженность ощущения одышки)
Wittfeldt A et al. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 723–727

циентов, получивших тикагрелор.

В данном исследовании (иллюстрация 18) изучили влияние теофиллина на ощущение одышки, вызванной аденозином и усиливающейся на фоне тикагрелора. Теофиллин блокировал усиление вызываемой аденозином одышки под воздействием тикагрелора. В данном исследовании получены доказательства того, что тикагрелор усиливает физиологический ответ организма человека на введение аденозина, а кроме того, влияние тикагрелора нивелируется теофиллином — антагонистом аденозина.

Влияние тикагрелора на эндотелиальную функцию в периферических сосудах у пациентов ОКС было изучено в небольшом исследовании Torngren и соав., 2013 (иллюстрация 19). Целью исследования было сравнить функцию эндотелия в периферических сосудах у пациентов со стабильным течением ОКС, получающих тикагрелор, и у пациентов, получающих монотерапию аспирином, клопидогрел или прасугрел.

Количественная оценка эндотелиальной функции.

- Эндотелиальная функция измерялась по показателю RNI.
- При дисфункции эндотелия значение RNI снижается.
- RNI является независимым предиктором развития ИБС

(Torngren, 2013), где RHI — отношение пульсового объема во время реактивной гиперемии к исходному объему.

○ Эндотелиальная дисфункция определялась как значения RHI < 1,67 после 5-минутной ишемии (Torngren, 2013). Оценка проводилась путем тонометрии на периферических артериях с использованием устройства EndoPAT2000, позволяющего измерить дилатацию вследствие усиления кровотока. Показатель RHI вычислялся компьютерной программой, независимой от пользователя.

○ Реактивная гиперемия в основном обусловлена вырабатываемым в эндотелии оксидом азота, однако в механизме этого эффекта также играет роль аденозин, высвобождаемый при ишемии (Torngren, 2013).

RHI = индекс реактивной гиперемии (reactive hyperaemia index) (Torngren K, et al. *Cardiol*, 2013, 124: 252–258).

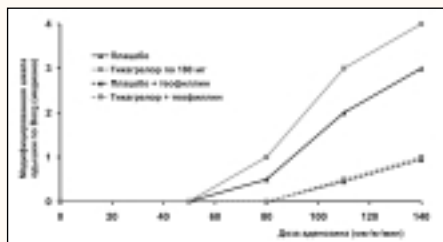
Как видно из данного слайда (иллюстрация 20), среди больных, получавших тикагрелор, количество пациентов с величиной RHI, соответствующей эндотелиальной дисфункции, было наименьшим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

○ Тикагрелор ингибирует захват аденозина клетками, воздействуя на ENT1 (равновесная

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 18

ТЕОФИЛЛИН БЛОКИРУЕТ УСИЛЕНИЕ ВЫЗЫВАЕМОЙ АДЕНОЗИНОМ ОДЫШКИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТИКАГРЕЛОРА*



* Оценка по модифицированной шкале Borg от 0 (отсутствие ощущения одышки) до 10 (максимальная выраженность ощущения одышки)
Wittfeldt A et al. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 723-727

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 19

ЭФФЕКТ ТИКАГРЕЛОРА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДАХ У ПАЦИЕНТОВ СО «СТАБИЛЬНЫМ» ОКС

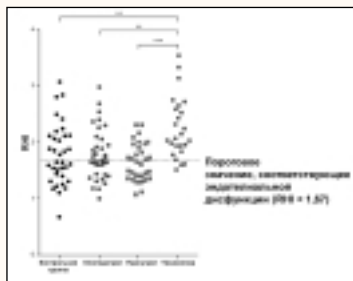
Цель исследования: сравнить функцию эндотелия в периферических сосудах у пациентов со стабильным течением ОКС, получающих тикагрелор, и у пациентов, получающих монотерапию аспирином, клопидогрел или прасугрел



* Все пациенты, кроме двух, получили поддерживающую терапию аспирином по 75 мг раз в сутки; † на протяжении 3–12 месяцев до включения в исследование
OKC — острый коронарный синдром
Torngren K, et al. *Cardiol*, 2013, 124: 252–258

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 20

СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ТИКАГРЕЛОР, КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ С ВЕЛИЧИНОЙ RHI, СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, БЫЛО МИНИМАЛЬНЫМ



**p < 0,01 по сравнению с контролем
***p < 0,001 по сравнению с контролем
OKC — острый коронарный синдром; RHI — индекс реактивной гиперемии (reactive hyperaemia index)
Torngren K, et al. *Cardiol*, 2013, 124: 252-258

нуклеозидная транспортная система 1 (equilibrative nucleoside transporter-1)) — систему транспорта нуклеотидов (Van Giezen, 2012).

○ Тикагрелор усиливает прирост скорости коронарного кровотока под воздействием аденозина, и этот эффект зависит от его концентраций (Wittfeldt, 2013).

○ Тикагрелор также усиливает вызываемое аденозином ощущение одышки у здоровых добровольцев (Wittfeldt, 2013).

○ Тикагрелор улучшает эндотелиальную функцию в периферических сосудах у больных, переживших ОКС (Torngren, 2013).

○ Воздействия тикагрелора на аденозин потенциально могут вносить вклад в объяснение превосходства тикагрелора над клопидогрелом в отношении сердечно-сосудистой смертности, а также возникновении одышки на фоне терапии (Cannon, 2007; Wallentin, 2009; Wiviott, 2007; Yusuf, 2001).



ИСТОЧНИКИ

1. Cannon CP et al. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 1844–1851
2. Torngren K et al. *Cardiol*, 2013, 124: 252–258.
3. Van Giezen JJ et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17: 164–172.

4. Wallentin L et al. *N Engl J Med*, 2007, 009, 361: 1045–1057.
5. Wittfeldt A et al. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 723–727.
6. Wiviott SD et al. *N Engl J Med*, 2357: 2001–2015.
7. Yusuf S et al. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494–502.

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

Авторы, направляющие статьи в журнал «Атеротромбоз», должны следовать данным Правилам. Содержание и формат направляемых для публикации в журнале материалов должны соответствовать рубрикам журнала.

Основные рубрики журнала «Атеротромбоз»:

- Тромбоз. Антитромботические средства.
- Атеросклероз. Гиполипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разное.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атероскол.

Материалы, направляемые в журнал, должны быть оформлены в соответствии со следующими техническими требованиями.

Текст должен быть напечатан через 1 интервал, шрифтом Times New Roman, размером 12 Пт; каждый раздел должен начинаться с новой страницы. Поля на странице по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц должна быть последовательной, начиная с титульной, в нижнем правом углу.

Требования к статьям

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы» или «Пациенты и методы», «Результаты» и «Обсуждение».

Статьи другого типа (такие как описания клинических случаев, обзоры, редакционные статьи, лекции) могут оформляться иначе.

Титульная страница должна содержать: название статьи; ученую степень, звание и место работы автора; контактные данные автора, ответственного за переписку; источник финансирования (в форме грантов, оборудования, лекарств и др.) при его наличии. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Редакторы вправе уточнять у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

В *резюме* должны быть изложены цели исследования, методы, основные результаты и выводы.

Ключевые слова статей, публикуемых в журнале, обязательны и предоставляются в количестве 3–10 ключевых слов или коротких фраз. Они будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. *Введение* должно содержать обоснование необходимости проведения исследования или наблюдения, актуальность рассматриваемой проблемы.

Раздел *«Пациенты и методы»* должен содержать описание методики отбора пациентов, характеристику групп, применяемые методики, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные вами результаты. *Результаты* должны быть представлены в тексте или иллюстрациях в логической последовательности.

В *обсуждении* выделяют новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не должно быть повторов материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты».

Ссылки на литературу нужно расставлять последовательно, в порядке их упоминания в тексте. Обозначайте [ссылки] в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в [квадратных] скобках.

Оформлять *список литературы* необходимо в соответствии с примерами, опубликованными на сайте журнала «Атеротромбоз» в разделе «Правила для авторов».

Требования к иллюстративному материалу

Таблицы должны быть представлены в формате doc или docx. Статьи, содержащие таблицы в виде рисунков и фотографий, приниматься к рассмотрению не будут. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно, иметь название, полностью отражающее содержание таблицы. На каждую таблицу должно быть упоминание в тексте. *Иллюстрации.* Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте, и размещены внутри текста. Если рисунки уже публиковались, необходима ссылка на оригинальный источник и письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Рисунки должны предоставляться в форматах tiff и jpeg (формат tiff предпочтителен); размеры рисунков не должны превышать 203 x 254 мм и иметь разрешение достаточное для печати.

Более подробно правила для авторов и примеры оформления списка литературы изложены на сайте журнала www.aterotromboz.ru.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей, предназначенных для публикации в журнале.



ПОЧУВСТВУЙ БУДУЩЕЕ. НАЧНИ СЕЙЧАС

Новый взгляд на антиагреганты

 **БРИЛИНТА®**
тикагрелор таблетки

Информация для работников здравоохранения. Реприанта противопоказана.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

ООО АстраЗенека Фармацевтика 125284, г. Москва, ул. Ботаник 5, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99. Факс +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
На правах рекламы. BB-205.601.011-11/00/2014

AstraZeneca 

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит 15мг или 20 мг ривароксабана, микроинкапсулированного ПОСЛАЙДЕМ® и ПРИМЕНИМО® – производными инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий и/или наличием признаков и/или симптомов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и тромбоэмболии рецидивов ТВ и ТЭЛА. ПРОСЛАЙДЕМ® и ПРИМЕНИМО® – высокоочищенные, высококачественные производные ривароксабана или любых асимметричных изотопов, содержащиеся в таблетках, являются значимыми активными кровяными телами (например, внутричрепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровоизлияния), геморрагические или другие осложнения кровоизлияния, связанные с повышенным риском большого кровоизлияния (например, кровоизлияния в недавно перенесенной желудочно-кишечной язве, наличие значительных опухолей с высоким риском кровоизлияния, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепные кровоизлияния, длительносуществующий или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующие терапии (например, другие антикоагулянты, антиагреганты, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (нексалган, далакран и др.), проводящими терапиями (флуориды и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аценокумарин и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при приеме пероральных антикоагулянтов гепарином в дозах, необходимых для обеспечения функциональности центрального венозного или артериального катетера); заболевания печени, ассоциирующие с коагулопатией, которые обуславливают клинически значимый риск кровоизлияния; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин) врожденный дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-6-фосфатная дефицитность в связи с наличием у пациента дефицита). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровоизлияния (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоизлиянию, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, тяжелой болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной легочной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровоизлиянии в анамнезе). – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 40-30 мл/мин, получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови). – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 29-15 мл/мин). – У пациентов, получающих лекарственные препараты, входящие в состав (аценокумарин, НН2А, антиагреганты или другие антигеморрагические средства). – У пациентов, получающих системное лечение противотромботическими препаратами основной группы (например, антикоагулянты или ингибиторы протромбина 2-го поколения (например, ривароксабан) в сочетании с препаратами основной группы или комбинации препаратов основной группы и комбинации препаратов основной группы ББП, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровоизлияний ПОСЛАЙДЕМ® и ПРИМЕНИМО®. Углубленная оценка риска, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском кровотечения или иного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к гемостатическим осложнениям. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением количества в моче или кале крови, кровянистыми испражнениями, кровотечениями из носа. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы низкого мозгового кровотока, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечались анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в сетчатку), кровоизлияние в нос, кровоизлияние в желудочно-кишечное кровоизлияние (включая желудочно-кишечное кровоизлияние (включая желудочно-кишечное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диарея, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышенная активность трансаминаз, увеличение активности трансаминаз (включая слабость, астению), кровоизлияние после проведения процедур (включая послеоперационную анемия и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ударе, головокружение, головная боль, кровоизлияние на урологическом тракте (включая гематурия и гематоцеле), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышенные уровни мочевины, мочевого креатинина, повышенные уровни мочевины, мочевого креатинина, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, зудящая сыпь, гематома, гематома). Регистрационный номер: ПТ 001 437. Адресная информация: 107113, Москва, ул. Рыбинская, д. 18, стр. 2. Производители: Байер Фарма АГ, Германия. Отсутствует по решению врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

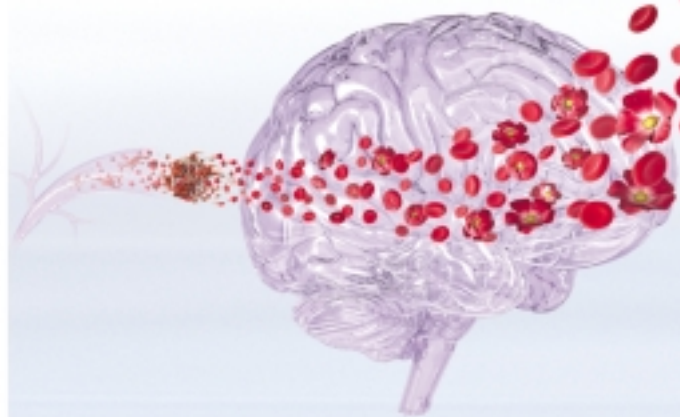
1. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 1. 2. Patel MK et al. N Engl J Med 2011;365:883-891. 3. Patel CAC. Registry Driven presented ASH0812 <http://www.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper48970.html> Bayer/Westernhof, – Updated results of the prospective MOAC registry.

Регистрационный номер: ПТ 001 437
 LRU/GM/06/2014/0419
 **Science For A Better Life**



Подумайте о Вашем пациенте с фибрилляцией предсердий

Высокая приверженность к назначенной терапии может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое усовершенствование методов лечения!



Одна таблетка Ксарелто® один раз в день :

- ◆ **24-часовая высокоэффективная защита от инсульта и системной тромбоэмболии²**
- ◆ **низкий риск внутримозговых и фатальных кровотечений в сравнении с варфарином²**
- ◆ **высокая приверженность к терапии благодаря однократному приему³**

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

 **Ксарелто®**
 РИВАРОКСАБАН

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Анатомия



Что такое ОКС?

Под **острым коронарным синдромом** понимают обострение ишемической болезни сердца. Он объединяет такие клинические состояния, как инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию. Термин **ОКС** появился, когда выяснилось, что некоторые активные методы лечения, например тромболитическая терапия, должны применяться еще до постановки окончательного диагноза ИМ. Таким образом, **ОКС** - рабочий диагноз, он используется в том случае, если диагностической информации недостаточно для того, чтобы говорить о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде.

Причины

Самая частая причина ОКС – атеротромбоз – образование тромба на месте эрозий/разрыва покрышки атеросклеротической бляшки. Подъем сегмента ST на ЭКГ указывает на глубокую ишемию, вызванную полной окклюзией (закупоркой) тромбом просвета одной или нескольких ветвей коронарных артерий. Реже причиной ОКС может быть ишемический дисбаланс – коронарный спазм, тахикардия, анемия и др.

Факторы риска развития ОКС:

- возраст (от 45 лет у мужчин, от 55 лет у женщин)
- высокое АД
- курение
- сахарный диабет
- гипертоническая болезнь
- дислипидемия
- злоупотребление алкоголем
- ожирение

Холестерин

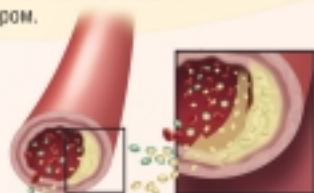
Липофильный спирт, транспортная форма липидов крови. Представлен фракциями липопротеинов, отличающихся размером и функциями.

ЛПВП

Липопротеины высокой плотности. Считаются антиатерогенным фактором.

ЛПНП

Липопротеины низкой плотности. Относятся к атерогенным факторам.



Высокий уровень общего холестерина, а также низкий уровень ЛПВП при высоком уровне ЛПНП увеличивают риск развития ОКС.

Симптомы

Классическое начало ОКС – длительный ангинозный приступ, то есть интенсивная загрудинная боль, не купируемая приемом нитроглицерина. Характер болевых ощущений различный: сжимающий, давящий, жгучий. Может наблюдаться иррадиация боли в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий, причем иногда пациент жалуется только на боль в области иррадиации.

Длительность приступа – от 20 минут до нескольких часов. Обычно он сопровождается страхом смерти, возбуждением, беспокойством, повышенным потоотделением, тошнотой, ощущением нехватки воздуха. Возможна также потеря сознания – либо от интенсивности боли, либо из-за начавшейся фибрилляции желудочков.

Вероятны и атипичные варианты, например, астматический, гастралгический и даже безболевой.



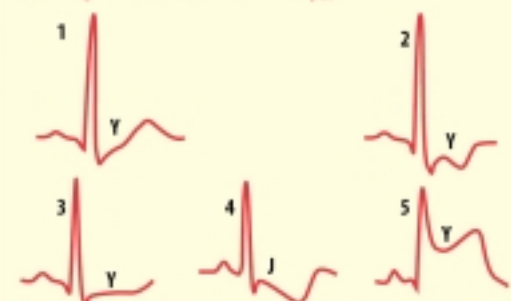
Диагностика

- Анамнез и физикальное исследование
- Электrokардиография (важнейший метод, позволяющий уточнять тактику лечения в зависимости от подъема сегмента ST и других параметров ЭКГ)
- Биохимические кардиомаркеры (КФК МВ, сердечные тропонины I и T)
- Эхокардиография (при затруднении ЭКГ-диагностики и с целью дифференциальной диагностики)

ЭКГ



ЭКГ – признаки ишемии миокарда



- 1 – Косовосходящая депрессия сегмента ST
 - 2 – Выпуклая депрессия ST
 - 3 – Горизонтальная депрессия ST
 - 4 – Косинусовидная депрессия ST
 - 5 – В нескольких отведениях – подъем сегмента ST выпуклостью вверх с переходом в зубец T («кошачья спинка»).
- В реципрокных отведениях – депрессия сегмента ST. Часто регистрируется зубец Q. Изменения носят динамический характер – зубец T становится отрицательным прежде, чем сегмент ST возвращается на изолинию.

Лечение

Должно начинаться немедленно после постановки диагноза. Оно включает в себя купирование болевого приступа, кислородотерапию, медикаментозную терапию с обязательным антиагрегантным лечением. При наличии показаний проводится инвазивное (хирургическое) восстановление проходимости коронарной артерии с установкой стента. Пациент с ОКС должен в течение «золотого часа» попасть в специализированный стационар, в противном случае в течение 1,5–2 часов умирают до 50% пострадавших.

Снизить риск ОКС позволяют:

- физическая активность
- изменение характера питания
- реабилитационные кардиологические программы
- контроль сопутствующих заболеваний (гипертензии, сахарного диабета и пр.)
- отказ от сигарет и алкоголя
- прием кардиофармацевтиков, в том числе снижающих уровень холестерина (статинов) и препятствующих «склеиванию» тромбоцитов (антиагрегантов)



Прогноз

Летальность напрямую зависит от возраста пациента. Она значительно выше у пожилых людей, а после 80 лет – в 3–4 раза выше, чем до 60. ОКС более неблагоприятно протекает у женщин. Хуже переносятся повторные приступы и ОКС на фоне хронической сердечной недостаточности, массы тела менее 67 кг. Любые сопутствующие заболевания и осложнения ухудшают прогноз.



ПОМОЩЬ СЕРДЦУ
8-800-505-03-03
 БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
 МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОГРАММА
www.помощьсердцу.рф
www.helpheart.ru

Плавикс® и АСК в одной таблетке

Коплавикс®

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

Объединение ради ЖИЗНИ



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).

125009, Москва, ул. Тюркская, 22. Тел.: (495) 721-14-80, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

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

Группы препаратов

Нитраты обладают сосудорасширяющим действием как на системном уровне, так и избирательно – на уровне коронарных артерий. Эффект может быть краткосрочным, как у классического нитроглицерина, либо пролонгированным (у специальных ретардных форм). Применение оправдано в случае сохранения у больного ангинозных приступов или выраженных проявлений сердечной недостаточности.

Бета-блокаторы прерывают передачу нервного импульса через адренергические рецепторы. В сердце представлена бета-1 их разновидность, они уменьшают частоту сердечных сокращений, также обладают гипотензивным действием, снижают потребности миокарда в кислороде и улучшают коронарный кровоток.

Ингибиторы АПФ блокируют фермент, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II, который является одним из мощных эндогенных прессоров, то есть биологически активных веществ, увеличивающих АД. Ингибиторы АПФ широко применяются как в остром периоде ИМ, так и после выписки из стационара.

Статины блокируют продукцию эндогенного холестерина в печени и тем самым уменьшают его уровень в крови. Таким образом, устраняется один из факторов риска развития ИБС и, соответственно, ОКС.

Антиагреганты блокируют способность тромбоцитов к «склеиванию» (агрегации), за счет чего существенно снижается риск формирования тромбов. Входит во все схемы лечения ОКС, в том числе и на этапе реабилитации. Применяются и в качестве профилактического средства.

Антикоагулянты для парентерального введения эффективно снижают образование тромбина, предотвращая активацию факторов свертывания крови.

Тест для самопроверки

1. Какое клиническое состояние не входит в понятие ОКС?

- A. Инфаркт миокарда
- B. Микроинфаркт
- C. Фибрилляция предсердий
- D. Нестабильная стенокардия

2. Что относится к факторам риска ОКС?

- A. Курения
- B. Дислипидемия
- C. Ожирения
- D. Все перечисленное

3. Какой из перечисленных биохимических маркеров не относится к кардиомаркерам?

- A. Гамма-ГТП
- B. КФК МВ
- C. Тропонин I
- D. Тропонин T

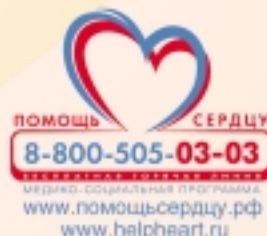
4. Какой из ЭКГ-признаков с высокой вероятностью указывает на ИМ?

- A. «зубячий кролик»
- B. «верблюжий горб»
- C. «зубец Осборна»
- D. «кошачья спинка»

5. Какая группа препаратов используется на самом раннем этапе лечения ОКС?

- A. Антikonвульсанты
- B. Антиагреганты
- C. Антидепрессанты
- D. Антибиотики

Ответы: 1 – С, 2 – D, 3 – A, 4 – D.



© Built by Doctors, 2014

Права на распространение на территории РФ принадлежат ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Источники:

1. Graham I et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 28 (19): 2375–414. 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehm316.
2. Kosuga M et al. Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction. Circulation Journal 70 (3): 222–6. 2006. doi:10.1253/circj.70.222.
3. Thygesen K et al. Universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart J. 28 (20): 2525–38. 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehm355.
4. Wijesinghe M et al. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. Heart 95 (3): 198–202. 2009. doi:10.1136/hrt.2008.148742.
5. Yusuf S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 366 (9497): 1640–9. 2005. doi:10.1016/S0140-6736(05)67663-5.
6. Байес де Луна А, Филон-Сара М, Антанан Э.М. ЭКГ при инфаркте миокарда с подъемом ST. Практическое руководство для врачей. М.: Медицинская литература, 2009.
7. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 6 (8), Приложение 1.
8. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 8 (5), Приложение 1.

ХОЛЕСТЕРИН В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ** ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Пища, которую следует избегать⁽¹⁻³⁾

	Мясо утки – содержит много белка, железа, витамина В, но также и большое количество холестерина
	Сливочное масло – 1 ст. ложка содержит 30 мг холестерина – это 10% от рекомендуемой дневной дозы
	Бекон – свинина, выдержанная в соленой воде для отверждения и затем прокопченная. Один кусочек бекона содержит порядка 9 мг холестерина и 5 г чистого жира
	Сливочный сыр – источник насыщенных жиров, способствует повышению уровня холестерина. Любые сыры следует употреблять в умеренных количествах
	Мороженое – содержит животный жир и вносит свой вклад в повышение уровня холестерина
	Креветки и другие морепродукты – плохой выбор для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким уровнем холестерина
	Мясо цыпленка – считается нежирным, но кожа и жареное мясо повышают уровень холестерина
	Круассаны – содержат очень много насыщенных жиров
	Кальмар – содержит 37,3% насыщенных жиров, которые негативно влияют на уровень холестерина
	Картофель фри – так называемый фаст-фуд, повышает уровень ЛПНП, отвечающих за «плохой» холестерин
	Тихоокеанская сельдь – один кусок филе богат насыщенными жирами и содержит очень много холестерина
	Печень – холестерин вырабатывается в основном клетками печени, поэтому печеночный паштет и фуа-гра содержат много холестерина
	Красное мясо – насыщенные жиры, обнаруженные в красном мясе, повышают уровень «плохого» холестерина
	Яйцо – животная пища с высоким содержанием холестерина в желтке

«Плохой» и «хороший» холестерин^(2, 4-6)



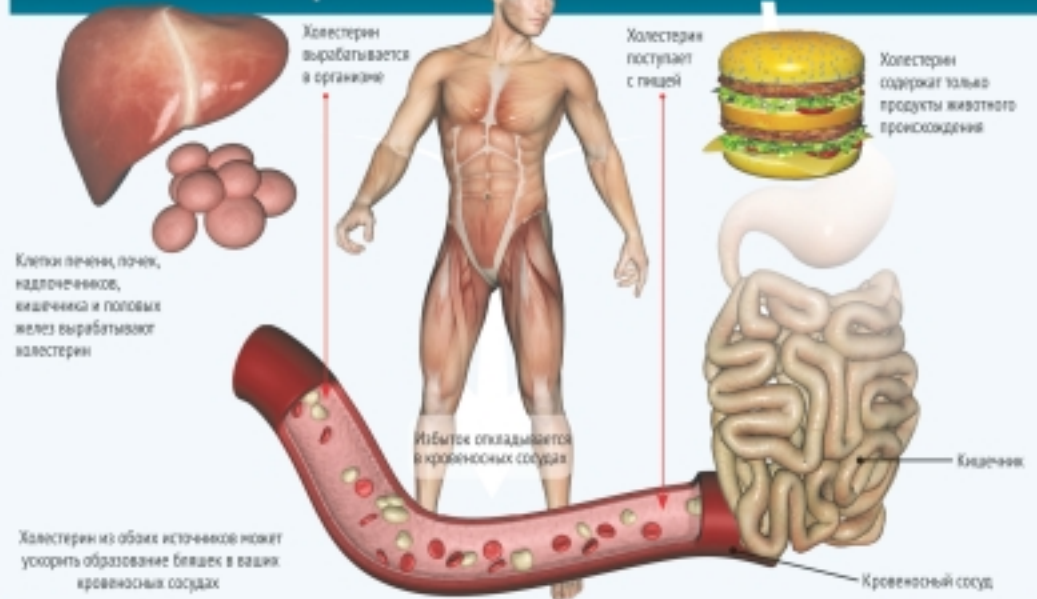
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – «плохой» холестерин. Холестерин ЛПНП откладывается в артериях, образуя атеросклеротические бляшки

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – «хороший» холестерин. Холестерин ЛПВП регулирует накопление ЛПНП и усиливает его экскрецию

Сужение просвета артерий⁽⁴⁻⁷⁾



Источники холестерина⁽⁴⁻⁷⁾



8 продуктов, которые помогают снизить уровень холестерина⁽⁸⁻¹¹⁾

<p>Смывы Богаты растворимыми волокнами, помогающими снизить уровень холестерина ЛПНП. Более того, их кожура содержит пектин, который также помогает контролировать уровень холестерина ЛПНП</p>	<p>Красная рыба Прекрасный источник белка, поскольку она богата омега-3 жирными кислотами и оказывает положительное влияние на артериальное давление, хотя и содержит небольшое количество холестерина и насыщенных жиров</p>
<p>Мед Мед содержит много антиоксидантов и помогает снизить уровень холестерина. Он может заменить сахар, но не фрукты и овощи в здоровом рационе питания</p>	<p>Овсяные хлопья Овсянка или овсяные отруби являются важным источником растворимых отрубей, которые могут помочь снизить «плохой» холестерин ЛПНП</p>
<p>Авокадо Плоды авокадо содержат много мононенасыщенных жиров. По данным исследований, рацион питания, обогащенный авокадо, быстро повышает уровень «хорошего» холестерина ЛПВП приблизительно у 11% пациентов</p>	<p>Грецкие орехи Благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот, грецкие орехи помогают поддерживать кровеносные сосуды в хорошем состоянии</p>
<p>Бобы Высокое содержание пищевых волокон в бобах позволяет снизить абсорбцию холестерина</p>	<p>Оливковое масло Холестерин снижающие эффекты оливкового масла еще выше при употреблении высококалорийного продукта</p>

1. Liu Y et al. The epidemiological transition of cholesterol levels. *Am J Med*. 2012;125(12):2322-2329. doi:10.1016/j.amjmed.2012.08.010. 2. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 3. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 4. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 5. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 6. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 7. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 8. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 9. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 10. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235. 11. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update*. Circulation. 2014;129(1):e28-235.

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

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



Только **ЛИПРИМАР®** предлагает пациентам три преимущества, важные у статинов

СИЛА

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ХС ЛНП > 50%¹

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

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

УВЕРЕННОСТЬ

ПРОВЕРЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ, КОТОРОМУ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Показания к применению. **Медикаментозное лечение гиперлипидемии.** Регистрационный номер: ПН01481001. **Фармакологические свойства.** Липримар® — это активный ингредиент (ПИ) Липримар®. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** первичная гиперлипидемия (гиперлипидемия смешанная гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксу), дислипидемиями (II тип по Фредериксу) (в качестве дополнительного к диетической гиперлипидемии (II тип по Фредериксу)), ревенная и детская гиперлипидемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. **Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска и/или наличие:** — возраст старше 55 лет, наследственная гиперлипидемия, сахарный диабет, низкая концентрация ЛПВП в плазме крови, гипертензия, преддиабетоз, в т.ч. на фоне дислипидемии, вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного риска смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, активная желтуха печени или повышенная активность печеночных трансаминаз в плазме крови не менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, возраст до 18 лет. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 160 мг 1 раз в сутки и зависит от уровня исходного содержания ХС ЛНП, цели терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза — 80 мг. Первичная гиперлипидемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза — 10 мг 1 раз в сутки, терапевтическая суточная доза — 20 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. **Дополнительные сведения:** Липримар® обычно хорошо переносится, побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астеномигрия, синдром, тошнота, боль в животе, запустение, зуд, мигрень, крапивница, кожный зуд, аллергия, мигрень, пациенты необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необычных болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются некролизом или миозитом. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 28 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.**

1. Law MR et al. Quantifying effect of statin on low-density lipoprotein cholesterol: systematic review and meta-analysis. BMJ 2005; 330: 1401-2. Sever PS et al. Lancet 2005; 366: 1199-98. 2. Shepherd J et al. Diabetic Care 2006; 29: 1220-1226. 3. Colhoun HM et al. Lancet 2004; 364: 985-996. 4. Newman CB et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 8,416 patients. Am J Cardiol 2005; 95: 678-679.



ООО «Прайм»
Россия, 123317, Москва, Пресненский наб., д.16
Б/д «Башня на Набережной» (Башня С)
Тел: +7 (495) 287 53 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Доступ к информации о рецептурных препаратах компании Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



РЕСТАУРАЦИЯ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

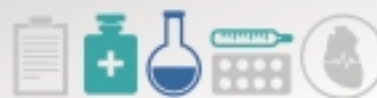
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

В медицине главным лекарством является сам врач



Журнал для практикующих врачей различных специальностей

Каждый номер посвящен одному из разделов медицины



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



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro