

## ОБЗОРЫ

© И. С. ЯВЕЛОВ, 2009

УДК 16.12-008.313-085.273.53.061-07

*И. С. Явелов*

### СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ: ОБОСТРЕНИЕ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава, 119992, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

*В обзоре рассматриваются сложные вопросы тактики применения антиагрегантов и антикоагулянтов у больных коронарной болезнью сердца, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам. Особое внимание уделяется группе больных с мерцательной аритмией. Рассматриваются данные международных исследований.*

**Ключевые слова:** *коронарная болезнь сердца, антикоагулянтная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, мерцательная аритмия, антагонисты витамина К.*

*I.S. Yavelov*

#### DISPUTABLE ISSUES OF ANTICOAGULANT THERAPY: EXACERBATION OF CORONARY HEART DISEASE AND TRANSCUTANEOUS INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH CARDIAC FIBRILLATION TREATED WITH VITAMIN K ANTAGONISTS

Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Moscow

*The article concerns the policy of anti-platelet treatment in patients with coronary heart disease exposed to transcutaneous coronary interventions. Patients with cardiac fibrillations are specially considered. International trials are reviewed.*

**Key words:** *coronary heart disease, anti-platelet treatment, vitamin K*

АВК — антагонисты витамина К  
АСК — ацетилсалициловая кислота  
ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИПН — ингибиторы протонного насоса  
КБС — коронарная болезнь сердца  
МА — мерцательная аритмия  
МНО — международное нормализованное отношение

НМГ — низкомолекулярный гепарин  
НФГ — нефракционированный гепарин  
ОКС — острый коронарный синдром  
ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения  
ТЛТ — тромболитическая терапия  
ФР — факторы риска  
ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

Мерцательная аритмия (МА) — наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца [1]. Многие больные с МА имеют факторы риска (ФР) развития ишемического инсульта и других артериальных тромбозов, и по современным представлениям для предотвращения этих осложнений нуждаются в пожизненном приеме антагонистов витамина К (АВК) [1, 2]. Нередки случаи, когда у больных с МА, принимающих АВК, возникает потребность в коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательствах — ЧКВ (ангиопластика, стентирование коронарных артерий). Кроме того, средний и пожилой возраст большинства из них делает реальным обострение коронарной болезни сердца (КБС). Обе ситуации обуславливают необходимость в активном антитромботическом лечении с использованием сочетания антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты — АСК и клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — НФГ, низкомолекулярного гепарина — НМГ или фондапаринукса) [3—11]. Кроме того, при признаках сохраняющейся окклюзии коронарной артерии (стойких подъемах сегмента ST на ЭКГ) показана тромболитическая терапия (ТЛТ). Как наилучшим образом модифициро-

вать эти стандартные подходы в случаях, когда больной уже получает терапевтическую дозу АВК, в настоящее время неясно. Причина — отсутствие надлежащих клинических испытаний, поскольку больных, лечившихся АВК, не включали в исследование, определившие современные представления о применении антитромботических препаратов при ЧКВ и остром коронарном синдроме (ОКС). Поэтому суждения о том, как надо поступать в подобных случаях, в основном основываются на результатах наблюдения за больными при различных подходах к использованию антикоагулянтов, сведениях об особенностях действия лекарственных средств и здравом смысле.

Из АВК наиболее часто применяют варфарин. Изученные подходы к дозированию и другие особенности использования АВК в нестандартных клинических ситуациях почти исключительно касаются варфарина. Поэтому именно это лекарственное средство будет подразумеваться в случаях, когда у больных с МА возникает необходимость в ЧКВ или развивается ОКС.

#### Обострение КБС у больных, принимающих АВК

При возникновении обострения КБС у больных, принимающих АВК, возможны следующие подходы к использованию антикоагулянтов.

1) при международном нормализованном отношении (МНО) < 1,5 можно применять стандартные дозы антикоагу-

#### Сведения об авторах

*Явелов Игорь Семенович* — доктор мед. наук, в. н. с., НИИ физико-химической медицины Росздрава, телефон: 8-499-263-24-53, e-mail: yavelov@yahoo.com

лянтов (парентеральное введение НФГ НМГ или фондапаринукса);

2) при МНО 2 и выше обычно рекомендуют отказаться от парентерального введения других антикоагулянтов (гепарина или фондапаринукса), чтобы избежать чрезмерного угнетения процесса свертывания крови, повышающего опасность геморрагических осложнений [5, 6]. По крайней мере при наличии аргументов как "за", так и "против" добавления к АВК антикоагулянтов с другим механизмом действия, предпочтительность какого-либо из этих подходов остается не изученной. Среди других возможностей можно обсуждать также увеличение дозы АВК, если МНО находится на нижней границе терапевтического диапазона. Однако доказательства целесообразности такого подхода также отсутствуют;

3) при МНО 1,5—1,9 можно обсуждать парентеральное введение стандартных (полных лечебных) или половинных доз гепарина или фондапаринукса.

В идеале в острой ситуации было бы желательно перейти на более управляемые антикоагулянты. Однако до заметного уменьшения антитромботического действия варфарина проходит по меньшей мере несколько суток, что сопоставимо с обычной продолжительностью лечения ОКС антикоагулянтами. Более быстрого устранения эффекта варфарина можно достичь за счет использования комбинации витамина К<sub>1</sub> и внутривенного введения свежемороженой плазмы, концентрата протромбинового комплекса или фактора свертывания крови VIIa [12]. Однако при таком подходе существует опасность усугубления тромбообразования, и проверенных схем быстрого перехода к АВК на парентеральное введение антикоагулянтов не разработано. Соответственно в отсутствие кровотечения, при чрезмерно высоких МНО или необходимости неотложной операции его не рекомендуют применять [5, 6].

Использование АВК — относительное противопоказание к ТЛТ [7, 8]. При этом отмечают, что чем выше МНО, тем больше риск кровотечений. Так, по данным крупного эпидемиологического исследования, включавшего 31 372 больных 65 лет и старше, риск внутричерепного кровотечения после ТЛТ при МНО  $\geq 4$  был в 2,15 раз выше, чем при меньших его значениях [13]. В целом представляется, что при проведении ТЛТ у больных, получающих терапевтические дозы АВК, разумно отказаться от дополнительного парентерального введения антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса), чтобы избежать избыточной антикоагуляции, способной серьезно повысить риск кровотечений.

Доказано, что у больных, перенесших обострение КБС, длительное применение АСК в сочетании с АВК в целях достижения МНО 2—3 предотвращает ишемические и тромбоэмболические осложнения эффективнее, чем монотерапия АСК, но вызывает больше кровотечений [14]. По совокупным данным, использование сочетания этих лекарственных средств от 3 мес до 5 лет не влияет на смертность, но позволяет предотвратить около 20 несмертельных инфарктов миокарда (ИМ) и 10 несмертельных тромбоэмболических инсультов (снижение риска на 30 и 57% соответственно) ценой возникновения 10 крупных кровотечений на каждую 1000 леченых больных. При этом целевые МНО в крупных клинических испытаниях составляли 2—2,5 [15—17]. Аналогичный результат получен при монотерапии АВК у больных, перенесших ИМ, в исследованиях МНО 2,5—3,5 [15, 16]. Согласно косвенным данным, по эффективности и безопасности эти подходы могут быть сопоставимы с использованием АСК в сочетании с клопидогрелом [18]. Соответственно именно такие режимы антитромботической терапии предлагают предпочесть в случаях, когда больной нуждается в использовании АВК [6—8, 19]. Вместе с тем результаты двух плацебо-контролируемых исследований, выполненных в 90-е годы XX века до начала широкого применения АСК, свидетельствуют о возможности предупредить рецидив ИМ, цереброваскулярные осложнения и, возможно, смертельный исход после перенесенного ИМ при монотерапии АВК [20, 21]. Поэтому очевидно, что у больных с высоким риском кровотечения или непереносимостью и АСК, клопидогрела для вторичной профилактики коронарных осложнений можно использовать монотерапию АВК (в качестве целевого рекомендуют рассматривать МНО 2-3) [8, 9]. Широкое применение сочетания трех препаратов АСК, клопидогрела и АВК после обострения КБС представляется неоправданным, поскольку способствует увеличению частоты больших кровотечений притом, что доказательства пользы подобного подхода отсутствуют. Исключение составляют больные, которым было проведено стентирование коронарных артерий.

**ЧКР у больных, принимающих АВК.** Из-за недостаточной изученности особенности применения антикоагулянтов во вре-

мя ЧКВ и подходы к антитромботической терапии после стентирования коронарных артерий у больных с МА, принимающих АВК, остаются неясными.

**Применение антикоагулянтов при ЧКВ у больных, принимающих АВК.** Антикоагулянты необходимы для предотвращения тромботических осложнений во время ЧКВ. У больных с МА, нуждающихся в АВК, возможны несколько подходов к использованию антикоагулянтов во время процедуры.

Выполнять процедуру, не прекращая прием АВК в случаях, когда МНО находится в терапевтическом диапазоне (от 2 до 3). При этом можно полагать, что большой уже получает необходимую дозу антикоагулянта и введения других препаратов, влияющих на процесс свертывания крови, не требуется. Вместе с тем механизмы противосвертывающего действия АВК (препятствие образованию в печени полноценных факторов свертывания крови VII, IX, X и протромбина) и гепарина существенно различаются (устранение из кровотока ряда активированных факторов свертывания крови, прежде всего, Ха и тромбина). Поэтому остаются сомнения, смогут ли АВК обеспечить достаточную защиту во время процедуры, во время которой нарушается целостность внутренних участков коронарной артерии и имеется риск тромбообразования в просвете катетеров. Кроме того, эффект АВК мало управляем, что может создать заметные трудности при возникновении геморрагических осложнений;

Прекратить прием АВК примерно за 5 сут до процедуры, дожидаясь достижения МНО  $< 1,5$  и выполнять ЧКВ на фоне стандартного использования гепарина. Такой подход привлекает возможностью использовать во время ЧКВ более управляемые режимы антикоагуляции (парентеральное введение хорошо отработанных доз препаратов).

Очевидно, после процедуры, когда введение гепарина прекращено, можно возобновить использование АВК. По-видимому, есть смысл с самого начала выбрать дозу, обеспечивавшую стабильные терапевтические МНО до возникновения необходимости в ЧКВ. Однако в случаях, когда сохраняется опасность кровотечений, произошли заметные изменения в состоянии больного или сопутствующей терапии, лечение целесообразно начинать с низких доз (2,5—5 мг варфарина в сутки) [22].

Если у больного нет протезов клапанов сердца, ревматического поражения митрального клапана, то для оценки риска развития ишемического инсульта в ближайший год в отсутствие профилактики с использованием АВК широко используют шкалу CHADS<sub>2</sub> (табл. 1) [1, 2, 23]. С учетом возможной частоты развития ишемического инсульта за год вероятность его возникновения в течение примерно 1 нед, когда ожидаются субтерапевтические значения МНО после отмены варфарина, составляет от 0,035% в отсутствие ФР до 0,35% в случаях, когда имеются все учитываемые ФР. Соответственно существует мнение экспертов, что в отсутствие механических протезов клапанов сердца допустимо прервать применение АВК на срок до 1 нед без применения гепарина перед инвазивными вмешательствами с вы-

Таблица 1

**Шкала оценки риска развития инсульта у больных с МА без поражения митрального клапана, протезов клапанов сердца или митральной вальвулопатии в анамнезе, не получающих АВК\* (CHADS<sub>2</sub>) [37, 38]**

Фактор риска	Балл
Инсульт или ПНМК в анамнезе	2
Возраст старше 75 лет	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Недавние симптомы сердечной недостаточности	1
Средняя частота госпитализаций с ишемическим инсультом за 1 год (в скобках указан 95% доверительный интервал)	Сумма баллов
1,9 (1,2—3,0)	0
2,8 (2,0—3,8)	1
4,0 (3,1—5,1)	2
5,9 (4,6—7,3)	3
8,5 (6,3—11,1)	4
12,5 (8,2—17,5)	5
18,2 (10,5—27,4)	6

Примечание. \* — некоторые больные получали АСК.

соким риском кровотечений [1]. Эксперты Американской коллегии торакальных врачей рекомендуют в данной ситуации более дифференцированный подход. Возможность кратковременного перерыва в использовании АВК они предлагают рассматривать в случаях, если сумма баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> не превышает 2. При наличии инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) давностью менее 3 мес, протеза клапанов сердца, а также ревматическом поражении митрального клапана лечение терапевтическими дозами антикоагулянтов прерывать не рекомендуют [12].

В случаях, если приостановка лечения антикоагулянтами даже на несколько дней нежелательна, при снижении МНО ниже границы терапевтического диапазона (по большинству показаний меньше 2) необходимо начать введение терапевтической дозы гепарина. При этом следует выбрать препарат, на фоне которого в последующем будет выполняться ЧКВ (внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени или подкожные инъекции эноксапарина). Отменить лечебную дозу гепарина после процедуры по современным представлениям допустимо только при соблюдении двух условий: не ранее чем через 5 сут после начала приема варфарина и если при двух последовательных определениях МНО с интервалом примерно в сутки будут получены близкие значения в границах терапевтического диапазона [2, 22]. Одна из модификаций этой схемы состоит в использовании половины терапевтической дозы гепарина в случаях, когда МНО составляет 1,5–1,9 (ниже границы терапевтического диапазона, но выше значений, при которых эффект АВК становится несущественным).

Прекратить прием АВК и выполнять процедуру при МНО 1,5–1,9. Очевидно, эффект АВК при таких МНО меньше терапевтического и во время процедуры следует использовать препараты гепарина, однако его дозы в данной ситуации остаются неясными.

Вместе с тем, очевидно, что два последних подхода осуществимы только при плановом выполнении процедур, когда состояние больного позволяет отложить вмешательство на несколько суток. Быстро устранить антитромботическое действие АВК на короткий срок, потенциально достаточный для выполнения ЧКВ под защитой гепарина, можно за счет внутривенного введения достаточно большого количества свежемороженой плазмы, концентрата протромбинового комплекса или фактора свертывания крови VIIa [12]. Обычно такой подход рекомендуют при возникновении большого кровотечения. Однако передозировка этих препаратов может способствовать тромбообразованию, а дозы гепарина, необходимые при подобном подходе во время ЧКВ, не определены.

Отмечают, что пункцию артерии можно безопасно выполнять при МНО < 2 [1]. В случаях, если процедура выполняется на фоне более высоких значений МНО или АВК сочетаются с дополнительным парентеральным введением гепарина, для уменьшения риска осложнений в месте пункции артерии желательно использовать доступ через лучевую артерию, легко поддающуюся прижатию. Так, согласно результатам метаанализа, объединившего данные, которые были получены в 12 рандомизированных исследованиях, включавших в совокупности 3224 пациента, доступ через лучевую артерию по сравнению со стандартной пункцией бедренной артерии позволяет значительно уменьшить частоту осложнений в месте пункции (крупная гематома, хирургическое лечение кровотечения или артериовенозная фистула) с 2,8 до 0,3% ( $p < 0,001$ ) без увеличения количества сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, необходимость немедленной реваскуляризации или инсульт) [24]. Недостатком "лучевого" доступа является более высокая частота неэффективности процедуры (7,2% против 2,4% при доступе через бедренную артерию;  $p < 0,001$ ), однако ожидается, что этот показатель может быть улучшен при совершенствовании техники и накоплении опыта.

В остальном большинство вопросов об оптимальном использовании препаратов гепарина при ЧКВ на фоне сохраняющегося эффекта АВК (МНО не менее 1,5) остаются нерешенными. Так, неясно, стоит ли использовать полную дозу гепарина, половинную дозу гепарина, применять гепарин только для промывания катетеров или вовсе отказаться от гепарина. Неясно, какой из препаратов гепарина в данной ситуации предпочтителен (возможно, НФГ из-за наибольшей управляемости — достаточно короткий период полувыведения и наличие полноценного антидота).

Представление о том, какие подходы к применению антиромботических препаратов при ЧКВ у больных, принимающих АВК, практикуются в настоящее время, дают результаты ретро-

спективного анализа [25]. У 523 больных, последовательно поступивших в 7 стационаров в 2002–2006 гг., были сопоставлены результаты вмешательства в случаях, когда АВК отменяли до процедуры (в среднем за 3 сут, МНО во время вмешательства составляло в среднем 1,7), и если ЧКВ осуществляли на фоне продолжающегося приема АВК (МНО во время вмешательства составляло в среднем 2,2). При этом НФГ во время процедуры использовали редко (у 9% больных в каждой группе) и предпочтение отдавалось НМГ (74% в группе с отменой АВК и 42% в группе продолжающих прием АВК;  $p < 0,0001$ ). Характерно, что у многих больных вмешательство осуществлялось без дополнительного введения антикоагулянтов (13% в группе с отменой АВК и 48% в группе продолжающих прием АВК;  $p < 0,0001$ ). В группе больных с отменой АВК заметно чаще использовали блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов (35% против 18%;  $p < 0,0001$ ). Существенных различий по частоте сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов (смерть, ИМ, реваскуляризация стентированного сосуда, тромбоз стента), а также инсультов между группами не было. Вместе с тем крупные кровотечения и осложнения в месте пункции артерии достоверно реже отмечались в случаях, если процедуру выполняли без отмены АВК. Аналогичный результат был получен при учете больных, у которых ЧКВ выполняли при продолжающемся приеме АВК при МНО 2–2,5 в сочетании с АСК и клопидогрелом без дополнительного введения антикоагулянтов ( $n = 66$ ) и ее процедуре после отмены АВК на фоне добавления НМП ( $n = 78$ ). При многофакторном регрессионном анализе ФР возникновения осложнений в месте пункции артерии являлись доступ через бедренную артерию, применение механического устройства закрытия для остановки кровотечения в месте пункции артерии после вмешательства, а также использование НМГ. Частота осложнений в месте пункции артерии увеличивалась при более высоких МНО во время процедуры, но при любом МНО была выше в группе с отменой АВК. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности выполнения ЧКВ без отмены АВК на фоне терапевтических МНО. Кроме того, такой подход может быть безопаснее (провоцировать меньше кровотечений) по сравнению с предварительной отменой АВК и вмешательством на фоне неполного прекращения их действия с дополнительного введения гепарина (в основном НФП). Очевидно, это во многом связано с неясностью дозы гепарина в случаях, когда он вводится в дополнение к АВК, действие которых еще не полностью прекратилось. Вместе с тем существенные различия по сопутствующему лечению и особенностям ведения больных, ретроспективный характер изучения, а также отсутствие рандомизации не позволяют рассматривать эти данные как достаточно надежные.

*Антиромботическая терапия после стентирования коронарных артерий.* Трехкомпонентная антиромботическая терапия (сочетание АСК, клопидогрела и варфарина) — наиболее эффективный режим предупреждения тромбоза стента и артериальных тромбоэмболий при МА.

Опубликованы полные результаты выполненных в одном лечебном учреждении 10 рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности антиромботической терапии после ЧКВ у небольшого числа больных, получающих АВК [26–35]. Представлены также данные ретроспективного анализа 2 крупных многометровых регистров GRACE и CRUSADE, включавших больных с недавним обострением КБС [36, 37]. По совокупным данным, о 3413 больных, частота крупных кровотечений при сочетании варфарина, АСК и клопидогрела составляла 4,6% за 30 дней и 10,3% за 6–12 мес [38]. При этом возникновение кровотечений было не обязательно связано с высокими значениями МНО и большинство из них оказались желудочно-кишечными. ФР возникновения кровотечений являлись пожилой возраст, принесенные ранее заболевание желудочно-кишечного тракта, а также применение блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa во время коронарного стентирования. Трехкомпонентной терапии по сравнению с сочетанием АСК и клопидогрела риск кровотечений был достоверно выше примерно в 5 раз через 1, 6 и 9 мес. Очевидно, эти факты свидетельствуют не только о существовании риска крупных кровотечений при трехкомпонентной антиромботической терапии, но и указывают на целесообразность обратить особое внимание на защиту желудочно-кишечного тракта. Накопленных фактов оказалось недостаточно, чтобы сопоставить безопасность трехкомпонентной терапии с сочетанием АВК только с АСК или только с клопидогрелом.

В настоящее время известны результаты 3 контролируемых клинических исследований, показавших безопасность возобновления терапии низкими (минимальными эффективными)

дозами АСК (80–100 мг/сут) в сочетании с ингибиторами протонного насоса (ИПН) после желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), возникшего на фоне приема АСК в дозе до 325 мг/сут. При этом прием АСК в сочетании с эзомепразолом в дозе 20 мг 1 или 2 раза в сутки или лансопрозолем в дозе 30 мг 1 раз в сутки возобновляли не ранее чем после 6–8 нед активного противовоспалительного лечения, после документированного заживления язвы и эрадикации *Helicobacter pylori* [39–41]. Согласительный документ, подготовленный экспертами Американских коллегий кардиологов, Ассоциации сердца и Коллегии гастроэнтерологов, опубликованный в 2008 г., предписывает применение ИПН для предотвращения ЖКК при применении двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, а также сочетания антиагрегантов с антикоагулянтами, даже в отсутствие других ФР желудочно-кишечных осложнений [42].

Вместе с тем появились сообщения о возможном снижении антитромбоцитарного действия клопидогрела при его сочетании с ИПН. Однако, по некоторым данным, это нежелательное лекарственное взаимодействие, которое возникает за счет угнетения изофермента цитохрома P-450 2C19, участвующего в метаболизме клопидогрела, может касаться только сочетания клопидогрела с омепразолом [43–49]. Наличие и клиническое значение указанного феномена продолжает уточняться [50].

Чтобы максимально уменьшить риск кровотечений, современные рекомендации предписывают использовать минимальные эффективные дозы АСК (75–80 мг 1 раз в сутки), поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2–2,5 у больных без механических протезов клапанов сердца) и ограничиться минимально возможными сроками применения клопидогрела [6, 9, 38]. При этом советуют обратить особое внимание на строгий контроль МНО (у отдельных больных вплоть до еженедельного) [38].

Если риск кровотечения представляется неприемлемо высоким, можно рассматривать вопрос о целесообразности отмены одной из составляющей трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии (АВК или одного из антиагрегантов). При этом следует учитывать, что отмена АВК приведет к заметной потере эффективности профилактики кардиоэмболического инсульта, в то время как отмена одного из антиагрегантов сильно отразится на способности предупредить тромбоз стента. Так, по данным крупного плацебо-контролируемого исследования ACTIVE W у больных с МА и как минимум одним ФР развития инсульта сочетание АСК и клопидогрела заметно уступало варфарину в способности предупреждать ишемический инсульт и другие артериальные тромбозы (2,15% против 1% и 0,43% против 0,1% указанных осложнений в год соответственно;  $p < 0,01$ ) и не имело преимуществ в безопасности (частота крупных кровотечений заметно не различалась) [51]. Причем указанные факты имеют отношение в первую очередь к больным, принимавшим ранее варфарин, у некоторых из которых для исследования он был заменен сочетанным применением АСК и клопидогрела. При принятии решения об отмене АВК целесообразно учитывать риск возникновения ишемического инсульта, для оценки которого рекомендуется использовать шкалу CHADS<sub>2</sub> [1, 2, 23]. Опасность этого осложнения особенно высока при наличии инсульта или ПНМК в анамнезе, искусственном протезе клапана сердца, митральном стенозе, а также наличии тромба в ушке левого предсердия [1]. Очевидно, в этих случаях надо сделать все возможное, чтобы продолжить использование АВК. Кроме того, следует иметь в виду, что кардиоэмболический инсульт обычно достаточно обширный, причем его тяжесть меньше, а смертность за 30 сут ниже в случаях, если он произошел на фоне адекватного лечения варфарином (при МНО выше 2) [52]. Кроме того, отдаленные последствия инсульта (выраженный неврологический дефицит, мнестические и эмоциональные расстройства, инвалидность) обычно заметно хуже и менее обратимы, чем при кровотечении (если только в него не оказались вовлечены жизненно важные органы).

При принятии решения об отмене АСК или клопидогрела следует учитывать, что АВК не обеспечивают надлежащей защиты от тромбоза стента и риск этого осложнения существенно возрастает при прекращении использования АСК и/или преждевременном прекращении приема клопидогрела [53]. Тромбоз стента наиболее часто возникает вскоре после его имплантации, однако для стентов, выделяющих антипролиферативные лекарственные вещества, опасность тромбоза может сохраняться на протяжении нескольких лет. В целом частота позднего тромбоза стента представляется не слишком высокой (менее 1% в год), однако его последствия крайне неблагоприятны (заметно возрастает риск смерти и ИМ) [53–57]. К ФР тромбоза стента относят пожилой возраст, сахарный диабет, почечную недостаточ-

ность, низкую фракцию выброса левого желудочка, установку стента при ОКС, неоптимальные результаты стентирования (недораскрытие, дефекты наложения стентов, диссекция сосуда), стентирование протяженных, множественных стенозов, стенозов на бифуркации и в устье сосуда, стентирование мелких артерий, наложение стентов [53, 55, 58–61].

Очевидно, здесь может быть оправдан индивидуальный подход с учетом не только ФР тромбоза стента, но и возможных последствий этого осложнения у конкретного больного с учетом места установки стентов, тяжести поражения коронарного русла, наличия коллатерального кровотока, состояния миокарда и объема жизнеспособного миокарда, который может некротизироваться при остром закрытии сосуда в месте имплантации стента. Однако следует также учитывать, что вне зависимости от последствий тромбоза стента для миокарда при развивающемся ИМ до 50% больных умирают внезапно от остро возникших аритмий (в основном фибрилляции желудочков) до того, как станет возможным оказание им медицинской помощи.

Какой из двух антиагрегантов предпочтительнее оставить для предотвращения тромбоза стента, в настоящее время неясно. Отдельные группы экспертов рекомендуют предпочесть монотерапию клопидогрелом и отменить АСК [1]. Эти представления основываются на данных, полученных при ретроспективном анализе крупного контролируемого клинического исследования CAPRIE, большей профилактической эффективности клопидогрела у больных с высоким риском осложнений атеросклероза, и мнении о более существенной роли клопидогрела в поддержании проходимости коронарной артерии. Кроме того, есть сведения о меньшей частоте желудочно-кишечных осложнений (включая кровотечения) при длительном приеме клопидогрела [36, 62, 63]. Вместе с тем существуют свидетельства отсутствия преимуществ у клопидогрела перед низкой дозой АСК (до 100 мг/сут) по способности провоцировать крупное кровотечение [64]. Кроме того, клопидогрел уступал сочетанию низкой дозы АСК и эзомепразола по способности предотвратить повторное ЖКК, возникшее на фоне приема АСК [38]. Поэтому можно предполагать, что альтернативой монотерапии клопидогрелом у больных с высоким риском кровотечений может служить сочетание минимальной эффективной дозы АСК с ИПН.

В целом в ситуации неопределенности, когда любой из указанных выше компромиссов сопряжен с повышенным риском осложнений (крупное кровотечение, кардиоэмболический инсульт или тромбоз стента), представляется оправданным привлечение больного к участию в принятии решения, которое должно учитывать его индивидуальные ценности и предпочтения. При этом врач должен предварительно изучить накопленные факты и быть готовым к обсуждению с больными доказательной базы, возможных подходов в конкретной ситуации, аргументов "за" и "против" для каждого из них. Это обсуждение и основания для принятия решения желательны отразить в медицинской документации [65].

В 2008 г. опубликовано соглашение экспертов по антитромбоцитарной терапии у больных с МА, получающих АВК и подвергшихся коронарному стентированию [38]. В этом документе при выборе подхода у конкретного больного предложено учитывать клинические обстоятельства, в которых был установлен стент (плановая процедура или ОКС), тип коронарного стента (обычный металлический или выделяющий антипролиферативные лекарственные вещества), а также риск кровотечений (табл. 2). Очевидно, стоит также учитывать возможную локализацию кровотечения и его последствия у конкретного больного (если это позволяет сделать анализ имеющихся ФР). Существует несколько подходов к оценке риска кровотечений при длительном применении АВК. В указанном документе предложено использовать индекс, представленный в табл. 3 [66].

Вместе с тем некоторые позиции, изложенные в данном документе, представляются спорными (в частности, предложение отменять один из антиагрегантов через 3–6 мес после установки стентов, выделяющих сиролimus или паклитаксел; в случаях, когда нет высокого риска кровотечений). По-видимому, для устранения имеющейся неопределенности необходимо появление новых фактов, в частности, индивидуализированной системы стратификации риска позднего тромбоза стентов. Не очевидно и предложение во всех случаях через 1 год перейти на монотерапию АВК с целевым МНО 2–3, особенно у больных после обострения КБС, когда нет высокого риска кровотечений.

Ожидается, что важная дополнительная информация об использовании антикоагулянтов при коронарном стентировании у больных с МА, получающих АВК, будет получена в продолжающемся многоцентровом проспективном регистре AFCAS. В нем,

Рекомендуемые тактики антитромботической терапии после коронарного стентирования у больных с МА, нуждающихся в использовании АВК\* [8]

Риск кровотечения	Клинические обстоятельства выполнения процедуры	Тип стента	Рекомендация
Низкий или средний	Плановая	Обычный металлический	1-й месяц: варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН Пожизненно: монотерапия варфарином с МНО 2–3
	Плановая	Выделяющий лекарства	3 мес (для сиролимуса) — 6 мес (для паклитаксела): варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 мес: варфарин с МНО 2–3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия варфарином с МНО 2–3
Высокий	ОКС	Обычный металлический или выделяющий лекарства	6 мес: варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 мес: варфарин с МНО 2–3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия варфарином с МНО 2–3
	Плановая	Обычный металлический <sup>#,5</sup>	2–4 нед: варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН Пожизненно: монотерапия варфарином с МНО 2–3
	ОКС	Обычный металлический <sup>#,k</sup>	2–4 нед: варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 мес: варфарин с МНО 2–3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия варфарином с МНО 2–3

Примечание. \* — количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, ≥ 2 (риск кардиоэмболического инсульта > 4% в год); \*\* — в качестве альтернативы можно рассматривать сочетание варфарина с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут + ИПН; # — не следует имплантировать стент, выделяющий антипролиферативные лекарственные вещества; \$ — после имплантации стента, покрытого углеродом, следует рассмотреть сочетание варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут в течение 1 мес с переходом на пожизненную монотерапию варфарином с МНО 2–3; & — после имплантации стента, покрытого углеродом, следует рассмотреть сочетание варфарин с МНО 2–3 + АСК ≤ 100 мг/сут в течение 6 мес с переходом на пожизненную монотерапию варфарином с МНО 2–3.

Таблица 3

## Риск возникновения кровотечений при использовании АВК [52]

Фактор риска	Балл
Возраст 65 лет и старше	1
Инсульт в анамнезе	1
ЖКК в анамнезе	1
Недавний ИМ или гематокрит <30% или креатинин >1,5 мг/дл или сахарный диабет	1
Частота крупных кровотечений за 1 год	Сумма баллов
Низкий риск — 3%	0
Средний риск — 8–12%	1–2
Высокий риск — 30–48%	3–4

помимо оценки особенностей проводимого лечения во время процедуры, будет проведено сопоставление эффективности и безопасности различных антитромботических режимов во время и после стентирования, различных типов стентов, а также бедренного и лучевого доступов при введении катетеров.

## ЛИТЕРАТУРА

- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48: 854–906.
- Singer D. E., Albers G. W., Dalen J. E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 546S–592S.
- Harrington R. A., Becker R. C., Cannon C. P. et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 670S–707S.
- Goodman S. G., Menon V., Cannon C. P. et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 708S–775S.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2007; 28: 1598–1660.
- ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. (Writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction). J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50 (7): e1–157.
- ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on practice guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). Доступно в Интернет на сайте www.acc.org.
- Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2008; 29: 2909–2345.
- 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51: 210–247.
- 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51: 172–209.
- The task Force for percutaneous coronary intervention of the European Society of Cardiology. Guideline for percutaneous coronary intervention. Eur. Heart J. 2005; 26: 804–847.
- Douketis J. D., Berger P. B., Dunn A. S. et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 299S–339S.
- Brass L. M., Lichtman J. H., Wang Y. et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. Results from the cooperative cardiovascular project. Stroke 2000; 31: 1802–1811.
- Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G. G. L., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25307 patients. Eur. Heart J. 2006; 27: 519–526.

15. van Es R. F., Jonker J. J. C., Verheugt F. W. A. et al., for the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109–113.
16. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 969–974.
17. OASIS Investigators. Effect of long-term, moderate intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 475–484.
18. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
19. Becker R. C., Meade T. W., Berger P. B. et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 776S–814S.
20. Smith P., Arnesen H., Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 147–152.
21. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499–503.
22. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160S–198S.
23. Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National registry of atrial fibrillation. *J. A. M. A.* 2001; 285: 2864–2870.
24. Agostoni P., Biondi-Zoccai G. G. L., De Benedictis L. et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures. Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 349–356.
25. Karjalainen P. P., Vikman S., Niemela M. et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1001–1010.
26. Karjalainen P. P., Porela P., Ylitalo A. et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 726–732.
27. Orford J. L., Fasseas P., Melby S. et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am. Heart J.* 2004; 147: 463–467.
28. Mattichak S. J., Reed P. S., Gallagher M. J. et al. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J. Intervent. Cardiol.* 2005; 18: 163–166.
29. Porter A., Konstantino Y., Jakobishvili Z. et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter. Cardiovasc. Intervent.* 2006; 68: 56–61.
30. Lip G. Y. H., Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. *Chest* 2006; 130: 1823–1827.
31. Karjalainen P. P., Porela P., Ylitalo A., et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 726–732.
32. DeEugenio D., Kolman L., DeCaro M. et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691–696.
33. Rubboli A., Colletta M., Herzfeld J. et al. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron. Artery Dis.* 2007; 18: 193–199.
34. Ruiz-Nodar J. M., Marin F., Hurtado J. A. et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 818–825.
35. Rogacka R., Chieffo A., Michev I. et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 1: 56–61.
36. Nguyen M. C., Lim Y. L., Walton A. et al. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global registry of acute coronary events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1717–1722.
37. Wang T. Y., Robinson L. A., Ou F.-S. et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am. Heart J.* 2008; 155: 361–368.
38. Rubboli A., Halperin J. L., Airaksinen K. E. J. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann. of Med.* 2008; 40: 428–436.
39. Chuen K., Lam H. K., Chu R. M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 2033–2038.
40. Chan F. K., Ching J. Y., Hung L. C. et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 238–244.
41. Lai K. C., Chu K. M., Hui W. M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 860–865.
42. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–1909.
43. Gilard M., Arnaud B., Cornily J. C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 51: 256–260.
44. Gurbel P. A., Lau W. C., Tantry U. S. Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 51: 261–263.
45. Sibbing D., Morath T., Stegheer J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 714–719.
46. Sibbing D., Braun S., Morath T. et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 849–856.
47. Serebruany V., Goto S. Clopidogrel and proton pump inhibitors: Gastric protection at expense of vascular benefit? *Thromb. Haemost.* 2009; 101: 607–609.
48. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *J. A. M. A.* 2009; 301: 937–944.
49. Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI: 10.1503/cmaj.082001. Доступно на: <http://www.cmaj.ca>.
50. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). 2009. January 26. Доступно на: [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/clopidogrel\\_bisulfate.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm).
51. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
52. Hylek E. M., Go A. S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1019–1026.
53. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
54. Stone G. W., Moses J. W., Ellis S. G. et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 998–1008.

55. Doyle B., Rihal C. S., O'Sullivan C. J. et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 2007; 116: 2391—2398.
56. Stone G. W., Ellis S. G., Colombo A. et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2842—2847.
57. Stettler C., Wandel S., Allemann S. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937—948.
58. Kuchulakanti P. K., Chu W. W., Torguson R. et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108—1113.
59. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzi E. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J. A. M. A.* 2005; 293: 2126—2130.
60. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667—678.
61. van Werkum J. W., Heestermaans A. A., Zomer A. C. et al. Predictors of coronary stent thrombosis: The Dutch stent thrombosis registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1399—1409.
62. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329—1339.
63. Hirsh J., Bhatt D. L. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2106—2110.
64. Lanas A., Garcia-Rodriguez L. A., Arroyo M. T. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731—1738.
65. Guyatt G. H., Cook D. J., Jaeschke R. et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 123S—131S.
66. Beyth R. J., Quinn L. M., Landefeld S. et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.* 1998; 105: 91—99.

Поступила 14.04.09

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-092:612.015

С. Н. Терещенко, В. П. Масенко, О. В. Черкавская, Н. В. Шашкова

## АПЕЛИН — НОВЫЙ БЕЛОК-РЕГУЛЯТОР В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а

*Апелин — это эндогенный лиганд апелиновых (APJ) рецепторов, свойства которого подобны свойствам лиганда рецептора ангиотензина II (AT) I-го типа. Апелин широко экспрессируется в тканях организма, особенно высокие концентрации в мозжечке, легких и почках, сердце и в некоторых типах клеток, включая сосудистый эндотелий, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Этот белок является периферическим вазодилататором, обладает мощным положительным инотропным воздействием на сократимость миокарда, влияет на водный гомеостаз и участвует в патогенезе сердечной недостаточности, уменьшая отрицательные эффекты AT II. В данном обзоре изложены механизмы взаимодействия и роль апелина и его APJ-рецепторов при норме и различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы и ряда других систем организма.*

Ключевые слова: апелин, APJ-рецептор, ангиотензин II I-го типа, ХСН, инотропный эффект, ИНИ I

S.N. Tereschenko, V.P. Masenko, O.V. Cherkavskaya, N.V. Shashkova

APELIN — A NEW PROTEIN-REGULATOR IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Cardiology Research Center, Moscow

*Apelin is an endogenic ligand of apelin (APJ) receptors widely expressed in human tissues. This protein is a peripheral vasodilator having a powerful positive inotropic action on myocardial contractility. This review describes mechanisms of interaction and apelin role in health and pathology.*

Key words: apelin, APJ receptor, angiotensin of type III, chronic cardiac failure

АДГ — антидиуретический гормон  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АСБ — атеросклеротическая бляшка  
АТII — ангиотензин II  
ВИЧ — вирус иммунодефицита  
ГМК — гладкие мышечные клетки  
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
ЛЖ — левый желудочек  
МНУП — мозговой натрийуретический пептид

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СВ — сердечный выброс  
СН — сердечная недостаточность  
ФВ — фракция выброса  
ХС — холестерин  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
APELIN-LI — апелиноподобная иммунореактивность  
APJ-рецептор — апелиновый рецептор  
N-про-МНУП — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида