

АТЕРОТРОМБОЗ

специализированный медицинский журнал
№1, июль, 2008 г.

Учредители:

ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



Главный редактор:
Грацианский Н.А.

Зам. гл. редактора:
Панченко Е.П.
Явелов И.С.

Общественный редакционный совет:

Белоусов Ю.Б.
Карпов Ю.А.
Кухарчук В.В.
Покровский А.И.
Скворцова В.И.
Сулимов В.А.
Суслина З.И.
Шалаев С.В.

Технический редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, вёрстка: Смоленцев А.И.

Адрес редакции:

Центр Атеросклероза и Лаборатории
Клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины в ГКБ №29
Тел.: 8 (499) 261-43-45, 261-46-44, 263-24-53
e-mail: n.gra@relcom.ru

Журнал «Атеротромбоз» является приложением к журналу «Качественная клиническая практика», зарегистрированному Комитетом РФ по печати 28.05.2001 г., свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №779142.

Подписано в печать: 10.07.2008 г.
Тираж: 20 000 экз.

Распространяется бесплатно.

Редакция не несёт ответственности за содержание и достоверность рекламных материалов. Перепечатка опубликованных материалов разрешается только по согласованию с редакцией. Мнение редакционного совета и редакции может не всегда совпадать с мнением авторов.

Другие приложения к журналу «Качественная клиническая практика»:
• «Клиническая фармакокинетика»
• «Клиническая эпидемиология»

ОБРАЩЕНИЕ ПРЕЗИДЕНТА НОАТ

(Белоусов Ю.Б.) 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Антитромботическое лечение при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST: современное состояние и некоторые перспективы (Грацианский Н.А.) 4

Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия (Панченко Е.П.) 22

Диагностика, профилактика и коррекция нарушений липидного обмена в свете последнего III пересмотра Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (Кухарчук В.В.) 27

Комбинированная антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Шалаев С.В., Кремнева Л.В.) 37

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Применение антикоагулянтов непрямого действия при хирургических вмешательствах: современные рекомендации (Явелов И.С.) 45

Новое в профилактике венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных (Явелов И.С.) 55

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Проблемы длительной терапии антагонистами витамина К у больных мерцательной аритмией (Кропачёва Е.С., Атауллаханова Д.М., Панченко Е.П.) 64

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Ответы на вопросы слушателей школы «Атеротромбоз: лечение и профилактика» (подготовил Явелов И.С.) 70

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 72



Обращение президента НОАТ

Глубокоуважаемые коллеги!

Основными причинами инвалидизации и смертности россиян являются атеротромботические осложнения – инфаркт, инсульт, гангрена нижних конечностей.

Атеротромбоз – это патофизиологическое состояние, начинающееся с юношеского возраста, характеризующееся наличием атеросклеротических изменений вплоть до развития бляшек в различных сосудистых областях и заканчивающееся развитием пристеночных тромбов. В этом процессе активную роль играют воспалительные и иммунные факторы, липидная инфильтрация сосудистой стенки и, наконец, активация тромбиногенеза и функции тромбоцитов.

Учитывая полиморбидность состояния, было создано Национальное общество по атеротромбозу – НОАТ, в которое вошли известные кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, атерологи и специалисты в области тромбологии, клинические фармакологи и патофизиологи. Была поставлена цель: изучить процессы атеротромбоза и разработать меры по контролю за его развитием, а также образовательная деятельность среди практикующих врачей и специалистов в конкретных областях. Продолжением этой темы явился первый в России и в мире журнал «Атеротромбоз».

Члены общественного редакционного совета журнала надеются на активное участие читателей в его деятельности.

С уважением,

**Президент общества,
член-корр. РАМН,
профессор**

Юрий Борисович Белоусов

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Н.А. Грацианский

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза
НИИ Физико-химической медицины, г. Москва.

Острый коронарный синдром (ОКС), без подъемов сегмента ST (ОКСБПST) на ЭКГ, так же как и ОКС с подъемами ST (ОКСПST), является следствием тромбоза коронарной артерии на измененном эндотелии коронарной артерии или на разрыве находящейся в ней атеросклеротической бляшки. В патогенезе ОКСБПST важную роль играют тромботические микроэмболии в мелкие сосуды миокарда. Соответственно противотромботическая терапия, заключающаяся в применении антитромбоцитарных средств и антитромбина, является основой лечения ОКС и предупреждения повторных обострений коронарной болезни сердца. Противотромботическая терапия постоянно совершенствуется, появляются новые вмешательства. После того, как эффективность этих вмешательств демонстрируется в крупных рандомизированных испытаниях с клиническими конечными точками, они должны внедряться в широкую практику. Этой цели служат рекомендации различных кардиологических обществ, в том числе Европейского и Всероссийского.

Европейское кардиологическое общество (ЕКО) сочло, что накопившиеся новые сведения об антитромботическом лечении ОКСБПST требуют изменения его руководства по лечению ОКСБПST и в середине 2007 года выпустило соответствующее обновление [1]. Всероссийское научное общество кардиологов приняло это обновление в качестве основы для собственного документа. Его положения во многом использованы в настоящей статье.

Анти тромботическая терапия в действующих рекомендациях Всероссийского Научного Общества Кардиологов по лечению ОКСБПST.

Алгоритм лечения больных ОКСБПST рекомендаций ВНОК 2003-2004 года был следующим [2]. У больного с клинической картиной, заставляющей подозревать острый коронарный синдром, при отсутствии смещений ST вверх от изоэлектрической линии должен быть начат или продолжен аспирин (в дозе 100–325 мг) и осуществлено введение гепарина — подкожно низкомолекулярного (НМГ) или внутривенно нефракционированного (НФГ). Использование НМГ, не требующее лабораторного контроля и внутривенной инфузии, предложено как метод лечения, равноценный применению НФГ, но, несомненно, более удобный. В алгоритме не было оказано предпочтения ни одному из трех доступных препаратов НМГ (дальтепарин, фраксипарин, эноксапарин). Длительность применения гепаринов была определена как 2-8 суток.

После начала терапии рекомендовано произвести оценку риска осложнений, базирующуюся на данных, как одномоментного обследования, так и наблюдения в течение 8–12 часов. Основной характеристикой риска признан уровень сердечных тропонинов (Т или I) в крови, при повышении которого должен быть диагностирован инфаркт миокарда без подъёмов сегмента ST. Связанная с этим состоянием вероятность развития крупноочагового инфаркта миокарда и смерти достаточно высока для оправдания наиболее активной терапии.

Активизация терапии при обнаружении признаков высокого риска подразумевала добавление клопидогреля – второго антитромбоцитарного агента с механизмом действия, отличным от механизма действия аспирина. Для обеспечения быстрого проявления эффекта клопидогреля предложена ударная доза (нагрузочная) 300 мг.

Алгоритм предусматривал возможность дальнейшего усиления антитромботической терапии присоединением внутривенной инфузии третьего антитромбоцитарного агента — препарата группы антагонистов гликопротеинов IIb/IIIa (эптифибатид, тирофибан). Последнее в Российских рекомендациях «опционально», что отражало отсутствие убедительных данных об эффективности этих средств в схеме лечения, не включающей чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ).

Сохранение или появление признаков высокого риска у больного, получающего активную антитромботическую терапию, рекомендовано рассматривать как основание для ангиографического исследования коронарных артерий с целью определения возможности выполнения и характера инвазивного лечения, в частности чрескожного коронарного вмешательства — ЧКВ. Это вмешательство связано с дополнительным риском тромбоза и, соответственно, с активизацией антитромботической терапии. У больного, получающего эноксапарин, допускалось выполнение ЧКВ без перехода на НФГ в соответствии с алгоритмом, предложенным J. Montalescot и соавт.

Вторичная профилактика — продолжение мер, направленных на стабилизацию состояния — должна включать антитромботический компонент. Антитромбоцитарный агент (аспирин) рекомендовано принимать неопределенно долго. Предусматривалось «опциональное» (из-за высокой стоимости) использование клопидогреля (75 мг/сут) в комбинации с аспирином на срок его применения в CURE (от 3 до 12 мес.).

Основания для обновления рекомендаций по антитромботическому лечению ОКСБПСТ.

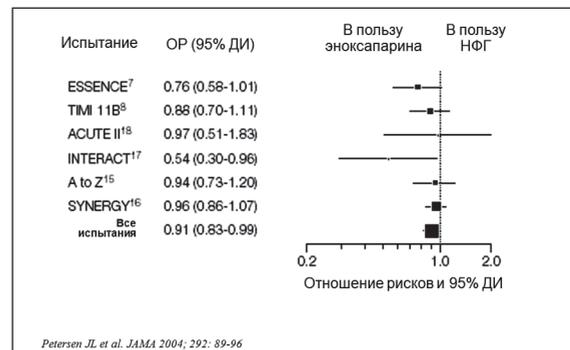
Антикоагулянты. Эноксапарин.

Данные, характеризующие эффективность эноксапарина при ОКСБПСТ суммированы в ме-

таанализе J.L.Petersen и соавт. и выполненном несколько позже метаанализе Murphу и соавт. [3, 4] (рис. 1, 2). Их результаты безусловно свидетельствуют о равной эффективности эноксапарина и НФГ. А согласно расчетам J.L.Petersen и соавт., в подгруппах больных, в которых не происходило переключение с одного препарата на другой (с НФГ на эноксапарин и наоборот), и сравнивалось лечение только эноксапарином и только НФГ, первый оказался даже достоверно более эффективным в отношении случаев смерти или инфаркта

Рис. 1

Мета-анализ J.L.Pedersen и соавт. (1) [4]. Сравнительные испытания эффективности НМГ (эноксапарина) и НФГ при ОКС БП СТ. Смерти или инфаркты миокарда за 30 дней. Анализ «по намерению лечить»
ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

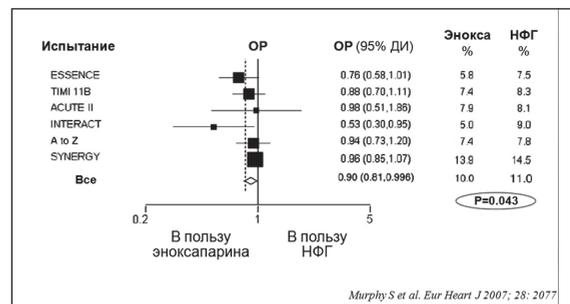


Petersen JL et al. JAMA 2004; 292: 89-96

Рис. 2

Эффективность эноксапарина и нефракционированного гепарина (НФГ), результаты сравнительных испытаний. Метаанализ S.A. Murphу и соавт. [5]. Смерти и несмертельные инфаркты миокарда.

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

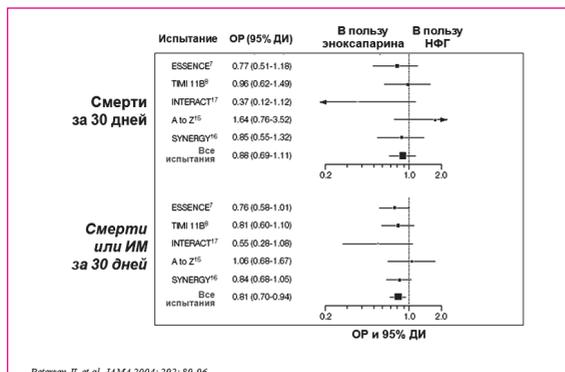


Murphy S et al. Eur Heart J 2007; 28: 2077

Рис. 3

Мета-анализ J.L.Pedersen и соавт. (2) [4]. Сравнительные испытания эффективности низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) и нефракционированного гепарина (НФГ) при ОКСБПСТ. Больные, не получавшие гепарин до рандомизации.

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.



Petersen JL, et al. JAMA 2004; 292: 89-96

миокарда за 30 дней (рис. 3) [4]. Однако применение эноксапарина при ОКС связано с некоторым увеличением кровотечений, и у больных ОКС БПСТ суммарный результат сравнения с НФГ (по обобщенной клинической конечной точке, включавшей смерть, ИМ или крупное кровотечение за 30 дней) оказался нейтральным [4]. Эффекты других НМГ при ОКСБПСТ бесспорно гораздо менее изучены.

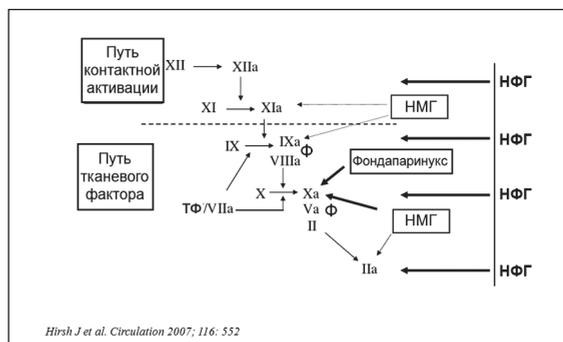
OASIS 5: Фондапаринукс.

К исследованиям, результаты которых были основными стимулами для обновления рекомендаций по лечению ОКСБПСТ, прежде всего, относится сравнительное испытание эффективности и безопасности при этом синдроме эноксапарина и фондапаринукса OASIS-5 [5]. Фондапаринукс — антитромботическое средство, которое избирательно ингибирует фактор Ха, играющий центральную роль в образовании тромбина (рис. 4). Важной для практики характеристикой препарата является возможность введения 1 раз в сутки.

В испытание были включены 20078 больных с ОКС БП ST в течение 24 час от появления симптомов. Больные были рандомизированы в две группы, в которых использовались: фондапаринукс 2,5 мг/сут или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза/сут в сред-

Рис. 4

Образование тромбина [7]. Ингибирование путей контактно-го активирования и тканевого фактора нефракционирован-ным гепарином (и отчасти НМГ) и пути тканевого фактора НМГи фондапаринуксом
ТФ – тканевой фактор. Ф – фосфолипидная поверхность



Hirsh J et al. Circulation 2007; 116: 552

нем по 6 дней. Первичная конечная точка OASIS-5 по эффективности: смерть, инфаркт миокарда или рефрактерная ишемия к 9-му дню. Первичная конечная точка по безопасности: большие кровотечения к 9-му дню. Наблюдение продолжалось до 180 дня с момента рандомизации.

По влиянию на первичную конечную точку испытания (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия за 9 дней) эффективность обоих лекарств в OASIS-5 оказалась одинаковой, но применение фондапаринукса сопровождалось меньшим числом крупных кровотечений за тот же период времени (рис. 5). Несколько позже проявились клиническое преимущество фондапаринукса: в первые 30 дней в группе больных, получавших это средство, оказалось достоверно меньшим, чем в группе эноксапарина, число случаев смерти (соответственно 295 и 352, p = 0,02), и за 180 дней — число случаев смерти, сумма случаев смерти и инфарктов миокарда, сумма случаев смерти, инфарктов миокарда и инсультов (рис. 6) [6]. Исследователи связывают такой результат с неблагоприятными последствиями избытка кровотечений у больных, леченных эноксапарином.

Единственной клинической проблемой при применении фондапаринукса оказалось существенное относительное увеличение (относительный риск 3.59) небольшой по абсолютной величине час-

Рис. 5

OASIS-5: первичная конечная точка и крупные кровотечения за 9 дней [6].

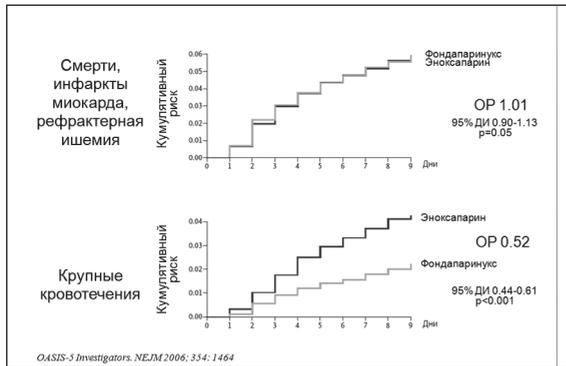
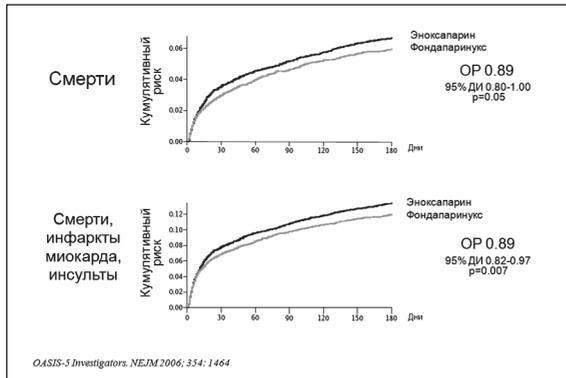


Рис. 6

OASIS-5: риск возникновения неблагоприятных событий за 180 дней [6].



тоты тромбозов катетеров при проведении ЧКВ (8 на 3104 и 29 на 3135 больных соответственно в группах эноксапарина и фондапаринукса) (табл. 1).

Возможным объяснением этого феномена является то, что НМГ эноксапарин хоть и в значительно меньшей мере, чем НФГ, влияет на контактный путь активирования свертывания крови [6]. Именно этот механизм запускается при соприкосновении катетера и крови. Фондапаринукс же на этот путь не действует (рис. 4).

На основании данных предварительного анализа в протокол испытания была внесена поправка, предусматривающая введение НФГ во время ЧКВ. После коррекции протокола и внедрения рутинного применения НФГ перед ЧКВ различие между группами по частоте тромбозов сохра-

Таблица 1

OASIS-5. События в группе подвергнутых ЧКВ в первые 8 дней [6].

СОБЫТИЕ	ЭНОКСАПАРИН, n=3104 (%)	ФОНДАПАРИНУКС n=3135 (%)	P
СМЕРТЬ. ИМ, ИНСУЛЬТ	6.1	6.3	0.18
ПРОЦЕДУРЫ:			
ЛЮБОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ	638 (20.6)	521 (16.6)	<0.001
ПРОЦЕДУРЫ: КРУПНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, СМЕРТЬ, ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТ ЗА 9 ДНЕЙ			
ТРОМБОЗ АНГИОГРАФИЧЕСКОГО КАТЕТЕРА	8 (0.4)	29 (0.9)*	0.001

нилось (существенное относительное, но очень малое абсолютное — соответственно 0,2 % у рандомизированных к эноксапарину и 0,7 % — у рандомизированных к фондапаринуксу) [5].

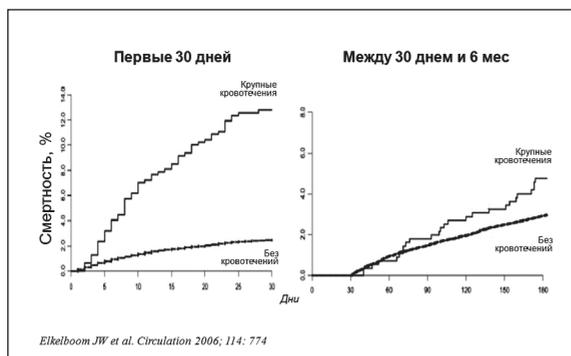
Результаты OASIS-5 позволили рассматривать применение фондапаринукса как потенциально предпочтительное антитромботическое вмешательство при ОКСБПСТ, особенно в случаях, когда в ближайшее время не предполагается выполнение ЧКВ. С другой стороны, они явились стимулом к более серьёзному отношению к кровотечениям. Вероятность возникновения этого, как выяснилось в OASIS-5, прогностически неблагоприятного осложнения, при ОКСБПСТ постоянно возрастает в связи с всё большей активностью антитромботической терапии и всё более широким внедрением инвазивного лечения, которое требует агрессивного антитромботического сопровождения.

Клиническое значение кровотечений.

Роль кровотечений как фактора, повышающего риск смерти больных ОКСБПСТ, подтвердилась метаанализом данных от 34146 больных из других испытаний (OASIS-2, CURE) и регистра OASIS [7]. При интерпретации результата нужно учесть, что более половины включённых в анализ больных взяты из исследований, где повышенный

Кровотечения и прогноз у больных с ОКСБПСТ. Смертность (данные мета-анализа OASIS-2, регистра OASIS, CURE [8]).

Рис. 7



риск кровотечений был критерием исключения. Согласно этому метаанализу смертность больных, перенесших крупное кровотечение, была большей не только в первые 30 дней, но и в последующие 5 месяцев (рис. 7) [7]. Согласно данным регистра ОКС GRACE, крупные кровотечения были связаны с увеличением риска смерти в период госпитализации на 64% ($p < 0.001$) [8].

Приведённые выше данные OASIS-5, метаанализа J.W. Eikelboom, регистра GRACE позволили C.W.Hamm и P.Bassand на конгрессе Европейского кардиологического общества 2006 г. заявить о появлении «новой концепции» лечения ОКСБПСТ, согласно которой при выборе вмешательств должна учитываться вероятность возникновения (риск) кровотечений [9].

Основания для выявления факторов риска кровотечения также дал регистр GRACE [8]. Независимыми предикторами крупных кровотечений в нем, в частности, оказались возраст (отношение рисков 1.22 на каждые 10 лет), женский пол, указания на кровотечения в прошлом («кровотечения в анамнезе»), выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), указания на почечную недостаточность в прошлом («почечная недостаточность в анамнезе»), использование ингибиторов ГП IIb/IIIa. Одним из основных факторов риска кровотечений является нарушение функции почек. Данные, полученные в OASIS-5, продемонстрировали экспоненциальный рост опасности кровотечений со снижением клиренса креатинина [5]

OASIS-5. Кровотечения и исходы за 30 дней [6]

Таблица 2

Кровотечения		Есть	Нет (ни крупных, ни мелких)	P
Крупные	Смерть	13.2	2.8	<0,001
	Рейнфаркт	11,9	3.6	
	Инсульт	3.5	0.7	
Мелкие	Смерть	6.9	2.8	

Важной причиной кровотечений является превышение рекомендуемых доз антитромботических агентов (в том числе, и особенно у больных со сниженной функцией почек). Согласно регистру острых коронарных синдромов CRUSADE, непрерывно проводящемуся в США, применение антитромботических средств в неадекватных дозах довольно распространено и связано с худшими исходами лечения [10] (рис. 8, 9).

Среди других факторов, увеличивающих риск кровотечений, длительное лечение антитромботическими агентами, низкий вес тела, низкий исходный гемоглобин (см. табл. 3).

Совсем недавно появилось сообщение о создании шкалы оценки риска кровотечений в период госпитализации на основании данных регистра острых коронарных синдромов CRUSADE, непрерывно проводящегося в США [11, 12].

Рис. 8

Избыточное дозирование антитромботических средств при ОКСБПСТ. Связь с кровотечениями. Регистр CRUSADE [18].

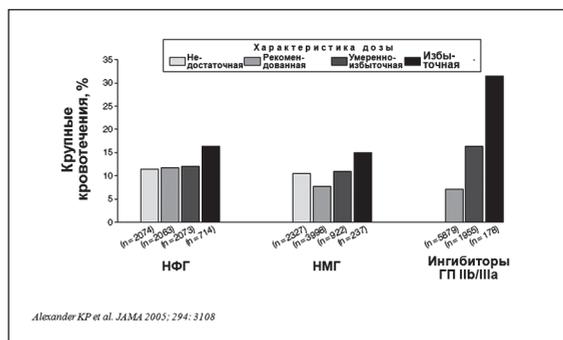
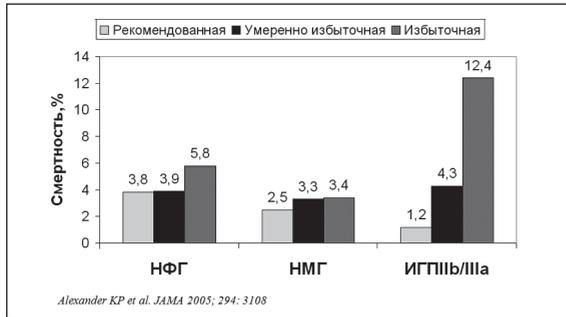


Рис. 9

Избыточное дозирование антитромбоцитарных средств и антитромбинов при ОКСБПСТ. Связь со смертностью. Регистр CRUSADE [11].

ИГП IIb/IIIa — ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa.



Факторы, независимо связанные с возникновением крупных кровотечений в период госпитализации (т.е. предикторы этих кровотечений), были выявлены при анализе данных о более чем 77000 больных ОКСБПСТ. Затем их связь с кровотечениями была проверена (и подтверждена) на другой группе из 25000 больных («валидационная когорта»). В число факторов, связанных с риском кровотечений, вошли исходный гематокрит, клиренс креатинина, частота сердечных сокращений, женский пол, признаки сердечной недостаточности, предшествующее заболевание сосудов, сахарный диабет, систолическое артериальное давление. Эти факторы были использованы для создания шкалы, в которой конкретным значениям фактора соотнесено определенное число баллов, суммирование которых дает оценку, позволяющую отнести состояние больного к одной из категорий риска кровотечения (*табл. 4*). Выделены следующие категории риска крупного кровотечения во время госпитализации: очень низкий риск (≤ 20 баллов), низкий риск (21-30 баллов), умеренный риск (31-40 баллов), высокий риск (41-50 баллов) и очень высокий риск (>50 баллов). Частота кровотечений на материале регистра CRUSADE в этих категориях была соответственно 3,1, 5,5, 8,6, 11,9, и 19,5% [11, 12].

Некоторые факторы риска кровотечений и смерти (возраст, дисфункция почек, диабет, сердечная недостаточность и др.) совпадают, делая ситуацию более сложной — высокая вероятность

Таблица 3

Многофакторная модель для крупных кровотечений у больных с ИМ БПЗТ (Регистр (ЗРАСЕ) [9]).

Переменная	ОР (с поправкой)	95% ДП	P
Зовраст (на 10-лет увеличения)	1.22	1.10-1.35	0,0002
Женский пол	1.36	1.07-1.73	0.0116
1очечная недостаточность в прошлом	1.53	1.13-2.08	0.0062
Кровотечения в прошлом	2.18	1.14-4.08	0.014
Среднее АД (на 20 мм рт. ст. снижения)	1,14	1.02-1.27	0.19
Применение диуретиков	1.91	1.46-2.49	<0 0001
Применение только НМГ	0.68	0.50-0.92	0.012
Применение НМГ и НФГ	0.72	0.52-0.98	0.035
Применение только ингибиторов ГП IIb/IIIa	1.86	1.43-2.43	<0 0001
Применение тромболитиков и ингибиторов ГП IIb/IIIa	4.19	1.68-10.4	0.002
Применение инотропных агентов в/в	1.88	1.35-2.62	0.0002
Катетеризация правых отделов сердца	2.01	1.38-2.91	0.0003

Moscucci Met al, for GRACE Investigators. Eur Heart J 2003; 24: 1815

смерти подразумевает более активное антитромботическое и инвазивное лечение, то есть именно то, с чем связано повышение вероятности возникновения кровотечений. Поэтому особое значение приобретает строгое соблюдение инструкций по применению средств и методов лечения, такая «деталь», как выбор сосудистого доступа, обеспечивающего более легкий гемостаз, а также использование антитромботических средств с наилучшей «репутацией» в отношении ассоциируемого с ними геморрагического риска. Соответственно

Таблица 4

Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE.
Номограмма для подсчета числа баллов [12].

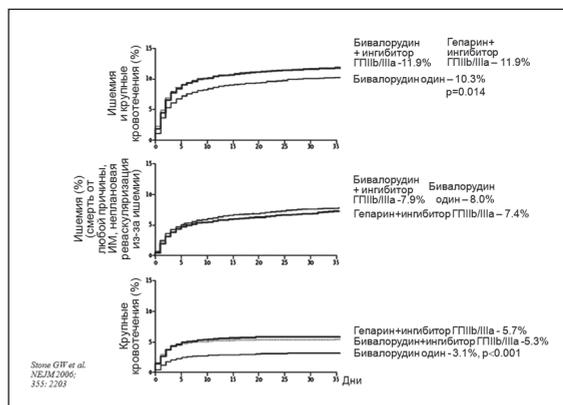
Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит (%)	< 31	9
	31-33.9	7
	34-36.9	3
	37-39.9	2
	≥ 40	0
Клиренс креатинина *	≤ 15	39
	>15-30	35
	>30-60	28
	>60-90	17
	>90-120	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	≤ 70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
≥ 121	11	
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	Да	7
Предшествующее заболевание сосудов	Нет	0
	Да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤ 90	10
	91-100	8
	101-120	5
	121-180	1
	181-200	3
	≥ 201	5

Примечание: * - Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault;
** - Предшествующие заболевание периферических артерий или инсульт

в системе здравоохранения с преимущественно неинвазивным лечением увеличивается привлекательность фондапаринукса, а в противополож-

Рис. 10

AQUITY. Результат [13].
ГПШб/Ша – гликопротеины IIb/IIIa.



ной системе – отсутствующего в России бивалорудина.

Бивалорудин — синтетический аналог гирудина, вводимый парэнтерально ингибитор тромбина прямого действия. Его эффективность и безопасность у больных [ОКСБПСТ] леченных с применением ранней инвазивной стратегии сравнена с таковыми НФГ/НМГ в сочетании с ингибиторами ГПШб/Ша в испытании AQUITY [13]. В нем 13819 больных, у которых планировалось выполнение коронарной ангиографии, рандомизировали к одному из следующих трех анти тромботических режимов: (1) НФГ или эноксапарин плюс ингибитор ГПШб/Ша; (2) бивалорудин плюс ингибитор ГПШб/Ша; (3) один бивалорудин (с использованием ГПШб/Ша при необходимости). Первичными конечными точка были составная (суммарная) ишемическая (смерть, инфаркт миокарда, или неплановая реваскуляризация из-за ишемии), крупные кровотечения, и общий клинический исход, определенный как комбинация суммарной ишемии и крупных кровотечений. Результаты оценивали через 30 дней. Частота первичной ишемической конечной точки при всех три режимах была практически одинаковой. По крупным кровотечениям и соответственно конечной точке «суммарный клинический исход» применение только бивалорудина достоверно превзошло комбинацию НФГ плюс ингибитор ГПШб/Ша (рис. 10) [13].

Анемия и переливание крови.

С вопросом о прогностической роли кровотечений связана и проблема неблагоприятного клинического значения у больных ОКСБПСТ переливания крови [14], а также анемии. Известно, что низкий исходный гемоглобин является независимым маркером риска, как ишемических событий, так и кровотечений на протяжении первых 30 дней. С одной стороны, это должно приниматься во внимание при оценке общего риска, с другой, – является основанием избегать средств и вмешательств, способствующих дальнейшему падению уровня гемоглобина (т.е. способствующих возникновению кровотечений). Однако, учитывая выявленную в последнее время связь между переливаниями крови и нежелательными исходами при ОКСБПСТ, не рекомендуется использовать трансфузии при хорошо переносимой анемии.

Антитромбоцитарное лечение. Клопидогрель – нагрузочная доза, включение в комплекс начального лечения, длительность применения.

В прошедшие после выхода предыдущих рекомендаций ЕКО годы предпринимались многочисленные попытки оптимизировать антитромботическое сопровождение ЧКВ. Относились они и к процедурам, выполняемым при ОКСБПСТ. Изучавшимися вариантами антитромботических вмешательств были более высокая нагрузочная доза клопидогреля (600 и 900 мг), применение альтернативного антитромбина — бивалорудина. Кроме того, важным представлялся ответ на вопрос о целесообразности использования ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa совместно с повышенной нагрузочной дозой клопидогреля и аспирином. Ответ оказался положительным на основании результатов испытания ISAR-REACT-2, в котором тройная антитромбоцитарная комбинация оказалась более эффективной у больных высокого риска (с повышенным уровнем сердечного тропонина) [15] (рис. 11).

Существуют сведения о более быстром наступлении действия на агрегацию тромбоцитов однократных доз клопидогреля 600 и 900 мг (по сравнению со стандартными 300 мг) и об отсутствии при этом увеличения риска крупных кровотечений

Рис. 11

Испытание ISAR-REACT-2. Смерти, инфаркты миокарда, или реваскуляризации целевого сосуда [15].
ИМ БП СТ – инфаркт миокарда БПСТ. *2 препарата – аспирин + клопидогрель (600 мг).

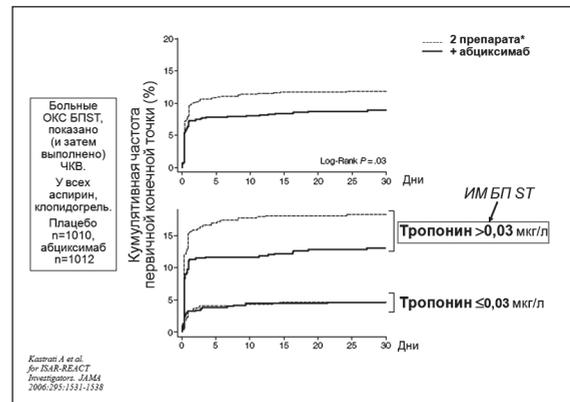
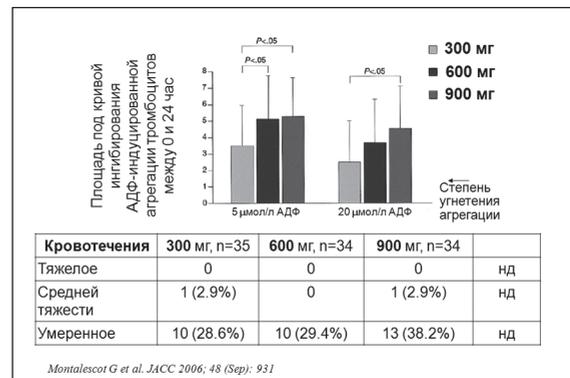


Рис. 12

Сравнение нагрузочных доз клопидогреля при ОКС БПСТ – ALBION [16].

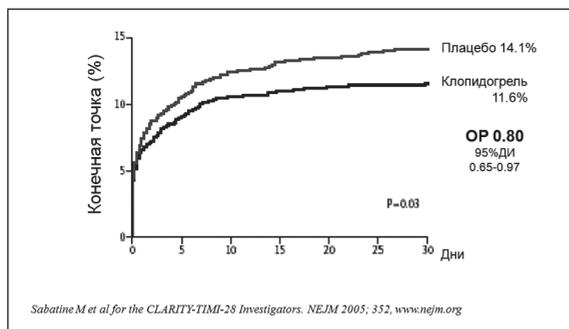
АДФ – аденозиндифосфат. Нд - недостоверно



[16] (рис. 12). Однако пока этих сведений оказалось достаточно только для рекомендации в отношении инвазивно леченных больных. Положение о возможности использовать перед срочным вмешательством у больных ОКСБПСТ нагрузочную дозу 600 мг уже было внесено в Руководство ЕКО по ЧКВ 2005 г. [17]. Материала для однозначного ответа на вопрос о целесообразности увеличения первой дозы клопидогреля в случаях отсутствия перспективы инвазивного лечения пока не получено. Наиболее вероятно, что в обновленном до-

Рис. 13

CLARITY (ОКС П ST) – результаты за 30 дней: смерти от сердечно-сосудистых причин, ре-ИМ, повторяющаяся ишемия со срочной реваскуляризацией [19].



кументе ЕКО по лечению ОКСБПСТ сохранится общая рекомендация начинать лечение с нагрузочной дозы 300 мг и будет содержаться указание о возможности применения более высокой дозы в связи с процедурой ЧКВ.

Ожидается, что материал для ответа на вопрос о величине первой дозы клопидогреля у больных ОКСБПСТ будет получен в проводящемся в настоящее время крупном испытании CURRENT-OASIS 7 [18]. В нем сравнивается схема лечения «нагрузочная доза 600 мг → длительная поддерживающая – 150 мг» с современной схемой «нагрузочная доза 300 мг → поддерживающая доза — 75 мг». Однако CURRENT-OASIS 7 проводится на инвазивно леченных больных. Таким образом, складывающееся положение, при котором там где организуют испытания новых методов лечения, уже вообще не используют чисто неинвазивную стратегию при ОКСБПСТ, может привести к тому, что Российская медицина никогда не получит определенного ответа на насущные для нее вопросы

Быстрое (в первые 24 часа) проявление эффекта клопидогреля в испытании CURE давно дало основание предлагать использование комбинации аспирина-клопидогрель с момента диагностики ОКСБПСТ до осуществления детальной оценки риска осложнений, например, на догоспитальном этапе. Наиболее убедительно (хотя и косвенно, так как получены при другом варианте ОКС) на правильность этого предложения указывают положительные результаты изучения эффективности и безопасности применения клопидогреля

совместно с тромболитиком на догоспитальном этапе в подгруппе исследования CLARITY у больных ОКС с подъемами ST [19] (рис. 13). Напрашивается внесение коррекции в рекомендации, допускающей использование клопидогреля (с аспирином) уже «при первом медицинском контакте».

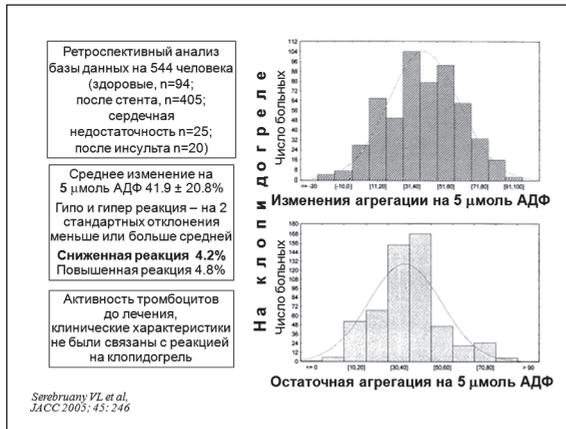
Одним из аргументов против раннего, в том числе догоспитального, применения клопидогреля является неопределенность в этот момент перспективы хирургического лечения. Однако в реальной Российской практике вероятность выполнения операции коронарного шунтирования в первые 5 суток госпитализации невелика. Во всяком случае, при уверенности, что госпитализация будет осуществлена в учреждение с возможностью именно хирургического лечения ОКС, от применения клопидогреля можно будет воздержаться.

Продолжительность применения клопидогреля (т.е. комбинации клопидогрель-аспирин) окончательно еще не определена. После испытания CURE не было получено новых сведений об эффектах длительного применения клопидогреля у больных, перенесших ОКСБПСТ. Один год – максимальная длительность лечения клопидогрелем в этом испытании (минимальная — 3 месяца). Поэтому есть основания заявлять, что клопидогрель следует применять, во всяком случае, не менее 3 месяцев после начала ОКС БПСТ. Однако, следует учитывать и обращение ряда медицинских обществ США по поводу желательной длительности применения клопидогреля (12 месяцев) у больных с имплантированными выделяющими лекарства стентами [20]. В некоторых странах большинство больных во время или вскоре после ОКСБПСТ подвергаются процедуре реваскуляризации, и в большинстве случаев это имплантация стентов, выделяющих лекарства.

В свете представлений о прогностической роли кровотечений при ОКСБПСТ при принятии решения о длительном приеме клопидогреля (до 12 месяцев) необходимо оценить риск возникновения кровотечений. Однако нельзя не признать, что строгого определения понятия «высокий риск кровотечений» пока нет. Как уже было отмечено, следует учитывать возраст, анамнез кровотечений и кровоизлияний, состояние функции почек,

Рис. 14

Вариабельность реакции АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогрель [21].



ожидаемые хирургические вмешательства, наличие анемии и т.д.

О взаимодействии лекарств и «резистентности» к антитромбоцитарным агентам.

Что касается проблемы резистентности к антитромбоцитарным агентам, то наличие различий в индивидуальной чувствительности к этим агентам, в том числе и к клопидогрелю, не оспаривается (рис. 14) [21, 22]. На *таблице 5* представлены возможные причины недостаточного угнетения функции тромбоцитов при лечении антитромбоцитарными агентами. Наиболее распространенными и имеющими практическое значение являются наличие

Таблица 5

Резистентность к антитромбоцитарной терапии.

Потенциальные механизмы (no Bates).

- Клинические: курение, ОКС.
- Генетические: полиморфизмы (рецепторы, обмен).
- Дозы: неадекватные уровни в крови.
- Взаимодействие лекарств:
Нестероидные противовоспалительные средства – аспирин.
Статины – клопидогрель.
- Биология тромбоцитов
Число тромбоцитов
Множественность агентов активирования
Альтернативные источники образования биомедиаторов.

некоторых клинических факторов, определяющих высокий общий риск возникновения осложнений (и одновременно связанных с повышенной реактивностью кровяных пластинок), применение препаратов в неадекватных дозах и взаимодействие с одновременно используемыми средствами. Кроме того, следует учитывать наличие механизмов активирования тромбоцитов, на которые применяемые средства (в частности, аспирин и клопидогрель) не действуют. К редким причинам истинной устойчивости к антитромбоцитарным агентам следует отнести различные генетические варианты структур, через которые они оказывают свое действие, например, рецепторов к аденозиндифосфату. Кроме того, причиной низкого эффекта антитромбоцитарного средства может быть и плохая приверженность больного к лечению.

Какие либо надежные способы выявления истинной низкой чувствительности больного к антитромбоцитарному средству до начала его применения отсутствуют. Резистентность преодолевается (или предупреждается) использованием более высоких доз и комбинированием лекарств. Появляются и новые средства, обладающие большей антитромбоцитарной активностью, и соответственно, оказывающие желаемое действие у большего числа больных (см. следующий раздел). В настоящее время признано, что рутинная оценка степени ингибирования тромбоцитов не целесообразна ни у больных, получающих аспирин, ни у получающих клопидогрель, ни у получающих комбинацию этих средств.

Среди возможных причин недостаточной реакции на существующие антитромбоцитарные средства является одновременное использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Поэтому в обновленные рекомендации внесено положение, согласно которому НПВС (как неселективные, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2) «не должны применяться в комбинации ни с аспирином, ни с клопидогрелем» [1].

Существуют указания на потенциальную возможность уменьшения эффекта клопидогреля при одновременном применении некоторых статинов, которые метаболизируются теми ферментами системы цитохрома P450, ответственными

за превращение клопидогреля в активную форму [23]. На протяжении некоторого времени обсуждалась проблема взаимодействия клопидогреля и аторвастатина. В результате признано, что хотя наличие такого взаимодействия исключить нельзя, у больных ОКСБПСТ оно, очевидно, не имеет существенного практического значения [1, 24].

Некоторые перспективы.

Новые антикоагулянты, действующие на фактор Ха.

Ингибирование любого фермента в каскаде свертывания крови может в конечном счете привести к уменьшению образования полимеров фибрина, и соответственно, тромба. Но только фактор Ха и тромбин являются общими для внутреннего и внешнего путей коагуляции. Существуют много указаний на то, что ингибирование фактора Ха эффективнее воздействий на тромбин. Они недавно суммированы в обзоре A.G.G.Turpie, который и использован в дальнейшем изложении [25]. Количество активированного фактора, образуемого из неактивных предшественников увеличивается на каждом уровне каскада свертывания. В частности, подсчитано, что 1 молекула фактора Ха катализирует образование ~1000 молекул тромбина. Тромбин обладает множественными функциями. И ингибирование фактора Ха, которое уменьшает образование тромбина, все же не препятствует уже существующего функционированию тромбина. Потенциально это сохраняет способность к гемостазу в случае возникновения необходимости в нем. Аргументом в пользу прямого воздействия на фактор Ха является и то, что эффективность основанных на гепарине антикоагулянтов растет по мере увеличения их избирательности к фактору Ха от НФГ до фондапаринукса (во всяком случае в отношении венозных тромбозов) [25].

Есть также основания считать, что прямое ингибирование фактора Ха предпочтительнее непрямого, опосредованного антитромбином, осуществляемого НФГ, НМГ и фондапаринуксом. Эти средства не способны ингибировать фактор Ха, находящийся в составе комплекса протромбиназы. Прямые ингибиторы фактора Ха в отличие от НФГ и НМГ не взаимодействуют с фактором

4 тромбоцитов и не могут вызвать тромбоцитопению [25].

Все вышесказанное явилось основанием для активной разработки прямых ингибиторов фактора Ха, активных при приеме внутрь. Два из них — ривароксабан и апиксабан — достигли стадии клинического изучения при различных клинических состояниях, требующих длительного антитромботического лечения, в том числе и при ОКСБПСТ и/или после него.

Ривароксабан – высоко избирательный ингибитор фактора Ха. После приема внутрь быстро достигается максимальная концентрация в плазме (через 2.5-4 часа). Период полужизни — от 5 до 9 часов у здоровых (возможно он более продолжителен у больных и лиц пожилого возраста). Не выявлено существенного фармакокинетического взаимодействия ривароксабана с эноксапарином, и эти средства очевидно могут использоваться как последовательно, так и одновременно [25].

В испытаниях по предупреждению венозных тромбозов у больных, подвергаемых крупным ортопедическим операциям, и по предупреждению глубоких венозных тромбозов ривароксабан оказался во всяком случае не менее эффективным и безопасным, чем эноксапарин [6, 25].

В настоящее время проводится крупное исследование (фаза 2) безопасности ривароксабана в разных дозах у больных ОКСБПСТ при использовании совместно с аспирином или комбинацией аспирина — клопидогрель [6, 25].

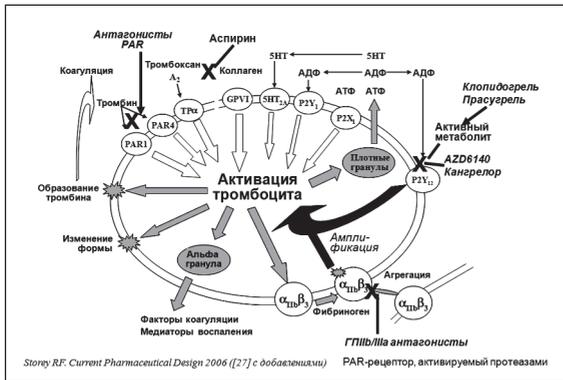
Апиксабан – высокоселективный и активный ингибитор фактора Ха, как свободного, так и связанного с протромбиназой. Характеризуется высокой биодоступностью после приема внутрь. Имеет несколько путей выведения (через почки, с калом).

У больных после ортопедических операций (замещения коленного сустава) в небольшом испытании оказал достоверно лучшее действие на конечную точку эффективности при небольшой частоте крупных кровотечений. При тромбозе глубоких вен апиксабан сравнивается с низкомолекулярным гепарином, фондапаринуксом и антагонистом витамина К.

В настоящее время проводится довольно круп-

Рис. 15

Механизмы активирования тромбоцита и пути воздействия на них (по R.F. Storey [27]).



ное рандомизированное испытание у больных, перенесших ОКС. Основная цель этого испытания — установление безопасности длительного применения апиксабана [6, 25].

Новые антитромбоцитарные агенты, действующие на рецепторы к аденозин дифосфату.

Механизмы активации тромбоцита и изучаемые в настоящее время средства, воздействующие на некоторые из этих механизмов, представлены на схеме R.F.Storey (рис. 15). Наиболее активно изучаются и, соответственно, наиболее близки к внедрению в практику новые антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату.

Прасутрель — также как и клопидогрель, тиенопиридин, и также является пролекарством, для проявления его антитромбоцитарного действия требуется образование активного метаболита в результате обмена в печени [26]. Активный метаболит необратимо ингибирует рецептор P2Y12. Причем он образуется быстрее и в больших концентрациях, чем активный метаболит клопидогреля.

В изучаемых в настоящее время дозах прасутрель ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцируемую аденозин дифосфатом быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогреля, как у здоровых, так и больных коронарной болезнью сердца, включая тех,

кто подвергается чрескожным коронарным вмешательствам.

При сравнении прасутреля и клопидогреля в испытании второй фазы у больных, подвергавшихся срочным или «плановым» чрескожным коронарным вмешательствам (JUMBO), отмечена тенденция к меньшей частоте ишемических событий на прасутреле при приемлемом профиле безопасности.

Фармакодинамические исследования показали, что степень агрегации тромбоцитов, достигаемая в пределах 30 мин после приема прасутреля, близка к пиковому эффекту клопидогреля через 6 часов после его приема. Это предполагает, что для достижения терапевтического действия прасутреля не требуется его предварительное (заблаговременное) применение.

В стадии клинического изучения находятся два обратимых антагониста рецепторов P2Y12: **кангрелор** и **AZD6140** [26, 27]. Их химическая структура существенно отличается от структуры средств, которые необратимо блокируют рецептор P2Y12.

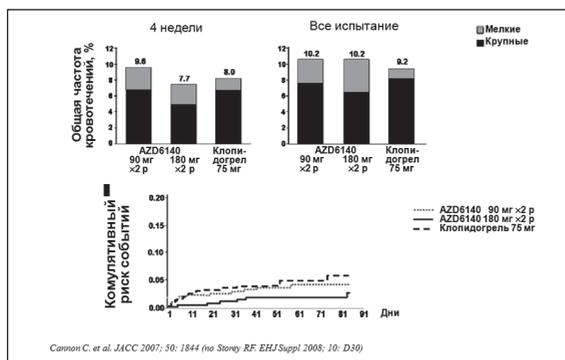
Кангрелор вводится внутривенно. Для проявления антитромбоцитарной активности кангрелора не требуется дополнительное превращение. Его действие на тромбоциты наступает быстро (практически немедленно) и также быстро прекращается. Проведенные относительно небольшие испытания показали, что у больных, подвергаемых ЧКВ, эффекты кангрелора сопоставимы с эффектами ингибитора гликопротеинов Пб/Ша абциксимаба [26].

Сравнение эффективности кангрелора и клопидогреля осуществляется в CHAMPION-PCI — крупном (предполагаемое число участников 9000) рандомизированном испытании у больных ОКС, у которых требуется выполнение ЧКВ. В этом испытании изучаются преимущественно острые эффекты применяемых лекарств, так как составной первичной конечной точкой являются события (смерть, инфаркт миокарда, или реваскуляризация из-за ишемии), произошедшие в первые 48 часов [27, 28].

AZD6140 — первое средство для приема внутрь, обратимо подавляющее функцию тромбоцитов (первый «обратимый антитром-

Рис. 16

DISPERSE2. Кровотечения и клинические конечные точки [29].



боцитарный агент»). AZD6140 влияет непосредственно на рецептор P2Y12, не требуя какого либо предварительного метаболического активирования. Его действие наступает быстро, пик подавления индуцированной агрегации тромбоцитов достигается через 2-4 часа после приема [26, 27].

Выполнено относительно небольшое (n=990) испытание AZD6140 с клиническими конечными точками на больных ОКСБПСТ DISPERSE 2 [29]. Наблюдение в нем осуществлялось до 12 недель. Клопидогрель, с которым сравнивалось действие двух режимов дозирования AZD6140 (90 и 180 мг 2 раза в сут), применялся в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей — 75 мг/сут.

Результаты DISPERSE 2 показаны на рис.16. Первичной конечной точкой DISPERSE 2 была частота возникновения крупных и мелких кровотечений за 4 недели. Она была 8.1% в группе клопидогреля, 9.8% в группе AZD6140 90 мг, и 8.0% в группе AZD6140 AZD6140180 мг (соответственно p = 0.43 и p = 0.96, по отношению к группе клопидогреля). Частоты крупных кровотечений были соответственно 6.9%, 7.1%, и 5.1%, (p = 0.91 и p = 0.35, по отношению к группе клопидогреля). Отмечена тенденция к меньшей частоте возникновения инфарктов миокарда за весь период испытания в группах больных, получавших AZD6140 (5.6% в группе клопидогреля, 3.8% в группе AZD6140 90 мг, 2.5% в группе AZD6140 180 мг; соответственно p = 0.41 и p = 0.06 по отношению к группе клопидогреля) [29].

Все различия между группами были недостоверными, однако авторы рассматривают результат, как основание надеяться на выявление превосходства AZD6140 в большей дозе над клопидогрелем в крупном клиническом испытании.

В настоящее время такое испытание проводится (PLATO – Platelet inhibition and Patient Outcomes — ингибирование тромбоцитов и исходы больных). В нем эффективность и безопасность AZD6140 сравниваются с таковыми клопидогреля на ~ 18000 больных ОКС (как с ПСТ, так и БПСТ и нестабильной стенокардией) [26].

Антагонисты рецепторов, активируемых протеазами.

Мощным стимулом активирования тромбоцитов является тромбин. Его образование происходит на поверхности активированных тромбоцитов после взаимодействия тканевого фактора с факторами свертывания плазмы крови. Действие тромбина на тромбоцит частично осуществляется через 2 сцепленных с G-протеином (G-protein coupled) специфических рецептора, активируемых протеазами (protease-activated receptors) – PAR1 и PAR4. PAR1 — рецептор с высокой аффинностью, являющийся основным объектом действия тромбина на тромбоцит. PAR4 связывает тромбин менее эффективно и дополняет действие PAR1 на более поздних стадиях активации тромбоцита [27].

Созданы и испытываются в качестве антиромбоцитарных терапевтических средств антагонисты как PAR1, так и PAR4. Кроме того, изучается возможность одновременного воздействия на PAR1 и PAR4, которое предположительно позволит добиться более эффективного ингибирования вызванного тромбином активирования тромбоцитов, чем влияние только на один из этих рецепторов [27]. В настоящее время проходят клинические испытания двух антагонистов PAR1 - E5555 и SCH530348. На больных ОКСБПСТ изучаются безопасность и переносимость E5555, а также его действие на маркеры воспаления [30]. SCH530348 сравнивается со стандартным лечением (аспирин, клопидогрель) в многоцентровом рандомизированном крупном (планируемое число участников – 10000) испытании TRA•CER

также на больных ОКССТ [31]. В этом испытании будет оценена способность SCH530348 предупредить сосудистые события на протяжении не менее чем 1 года лечения.

Антагонисты адгезии тромбоцитов.

Адгезия тромбоцитов признана первичным этапом тромбогенеза, кроме того, считается что она важна как для возникновения атеросклеротического процесса, так и для его прогрессирования. Соответственно, создаются средства, способные влиять на адгезию тромбоцитов, препятствуя «критическому взаимодействию между тромбоцитами и субэндотелиальными компонентами субэндотелия поврежденной сосудистой стенки» [27]. Один из агентов, изучаемых в настоящее время – ингибитор коллагена С1qTNF-связанный протеин-1. Он «ингибирует агрегацию тромбоцитов, блокируя способность фактора Виллебранда связываться с коллагеном, таким образом, прерывая адгезию и тромбогенез» [27].

Другое изучаемое вещество – DZ-697b – способно селективно ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном или фактором Виллебранда у человека *ex vivo*. В эксперименте на животных оно производило более выраженное антитромбоцитарное и антитромботическое действие, чем аспирин, с меньшим риском кровотечения [27].

К вмешательствам, потенциально способным тормозить адгезию тромбоцитов относится и применение моноклональных антител против фактора Виллебранда и гликопротеинов Ib и VI [27].

TRITON – первое крупное рандомизированное клиническое испытание при ОКСБПСТ антитромбоцитарного средства, появившегося после клопидогреля.

Первым из антромбоцитарных агентов «эры после клопидогреля» в крупном рандомизированном контролируемом исследовании с клиническими конечными точками был изучен прасугрель. Эффективность и безопасность этого средства были сравнены у больных ОКСБПСТ с эффективностью и безопасностью клопидогреля в испытании TRITON [31].

В TRITON 13608 больных с ОКС умеренного и высокого риска и запланированным ЧКВ были

рандомизированы к приему прасугреля (60 мг нагрузочная доза и 10 мг ежедневная поддерживающая доза) или клопидогреля (300 мг нагрузочная доза и 75 мг ежедневно поддерживающая доза) в течение 6-15 месяцев.

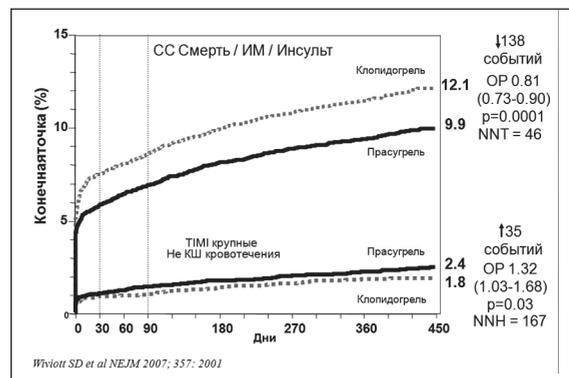
Первичная конечная точка эффективности (смерть от сердечнососудистых причин, или нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт) имела место у 12.1% больных, получавших клопидогрель и у 9.9% больных, получавших прасугрель (отношение рисков прасугрель/клопидогрель 0.81; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.73 до 0.90; $p < 0.001$) (рис.17). В группе прасугреля были достоверно меньшими частоты инфаркта миокарда (9.7% для клопидогреля против 7.4% для прасугреля; $p < 0.001$), ургентных (неотложных) реваскуляризаций целевого сосуда (3.7% против 2.5%; $p < 0.001$), и тромбоза стентов (2.4% против 1.1%; $p < 0.001$). Крупные (major) кровотечения наблюдались у 2.4% больных, получавших прасугрель, и у 1.8% больных, получавших клопидогрель (отношение рисков 1.32; 95% ДИ, 1.03 до 1.68; $P = 0.03$) (рис. 17). Кроме того, в группе прасугреля была более высокой частота угрожающих жизни кровотечений (1.4% против 0.9%; $p = 0.01$), включая нефатальные кровотечения (1.1% vs. 0.9%; отношение рисков, 1.25; $p = 0.23$) и кровотечения,

Рис. 17

TRITON. Основные конечные точки эффективности и безопасности.

ОР – отношение рисков. NNT – число больных, которых необходимо лечить для предупреждения одного события.

NNH – число больных, при лечении которых возникает 1 осложнение (в данном случае кровотечение) [32].



закончившиеся смертью (фатальных) (0.4% vs. 0.1%; $p=0.002$). Смертность между группами достоверно не различалась.

Авторы сделали заключение, что у больных с ОКС с запланированным ЧКВ терапия прасургрелем ассоциировалась с достоверно уменьшенными частотами ишемических событий, включая тромбоз стентов, и с увеличенным риском основных (крупных) кровотечений, включая приведшие к смерти фатальные.

Согласно замыслу, испытание должно было проводиться на больных, подвергаемых ЧКВ. Поэтому критерием включения было обнаружение изменений в коронарных артериях, при которых ЧКВ показано и возможно. Соответственно до рандомизации должна была быть выполнена коронарная ангиография. Рандомизация осуществлялась до начала процедуры ЧКВ. Применение исследуемого лекарства начиналось в период между рандомизацией и 1 часом после того, как больной покидал лабораторию катетеризации сердца. Таким образом, схема применения клопидогреля в TRITON не совпадала с распространенной практикой использовать заблаговременное (за несколько часов) применение нагрузочной дозы препарата до процедуры ЧКВ (т.е. осуществлять «предлечение» – pretreatment — перед ЧКВ).

Так как в группе прасургреля оказалось большим число кровотечений (на 32%), в том числе и фатальных, был выполнен тщательный анализ с целью выявления подгрупп больных, у которых применение прасургреля было связано с повышенным риском кровотечений. Идентифицированы 3 подгруппы больных, в которых клиническая эффективность была меньшей, а абсолютные уровни кровотечений – большими по сравнению с обобщенными результатами испытания. Это больные, ранее перенесшие инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, больные в возрасте 75 лет и старше, и больные с весом тела, меньшим, чем 60 кг. Подгруппа перенесших инсульт была единственной, в которой применение прасургреля в целом дало худший результат, чем применение клопидогреля (т.е. причинило вред). В двух других сравнительный результат был нейтральным, т.е. по сравнению с клопидогрелем от прасургреля не было ни дополнительной пользы, ни вреда.

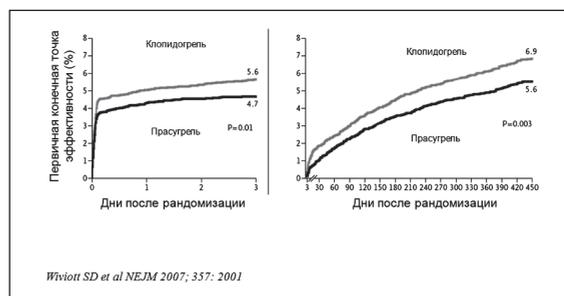
В комментариях к TRITON отмечается, что возможно при других схемах дозирования клопидогреля (применение за несколько часов до ЧКВ, нагрузочная доза 600 мг, поддерживающая доза 150 мг), результат мог быть иным. Однако без специального исследования это недоказуемо. Кроме того, есть данные из испытания PRINCIPLE, что и нагрузочная доза клопидогреля 600 мг и его поддерживающая доза 150 мг/сут уступают примененным в TRITON дозам прасургреля (60 и 10 мг) по действию на агрегацию тромбоцитов.

Результаты TRITON относятся к конкретной клинической ситуации, когда уже известны данные коронарной ангиографии, к применению препаратов после нее. В течение некоторого периода времени одно лекарство (прасургрель) оказывало свое полное антитромбоцитарное действие, другое (клопидогрель) – нет. Вероятно, вследствие этого факта расхождение кривых накопления ишемических событий произошло очень рано за счет большего числа перипроцедурных событий в группе клопидогреля. С другой стороны, вроде бы выяснилось достоинство прасургреля, заключающееся в возможности применения после ангиографии, уже после принятия решения о необходимости выполнения операции КШ.

Преимущества прасургреля выявились довольно рано (в первые 3 дня) (рис. 18), а в последующем различия хотя и накапливались, но менее выражены (рис. 18). В то же время избыточность кровотечений наблюдалась на протяжении всего периода наблюдения. Соответственно, высказывалась точка зрения, что прасургрель — лекарство

Рис. 18

TRITON. Оценки Каплана Мейера частот ключевых конечных точек испытания во время периода наблюдения [32].



для острого применения. Сделано и предположение (S.Steinhubl, [www.theheart.org. Nov. 5, 2007]), что лучшим лечением может оказаться комбинация ингибитора P2Y12 рецептора быстрого действия в период госпитализации с последующим длительным применением клопидогреля.

Ожидается, что ответ на вопрос о сравнительной эффективности и безопасности прасугреля и клопидогреля в более реальной клинической ситуации, в том числе у больных, не подвергаемых ЧКВ, даст испытание TRILOGY. В нем уже будут учтены результаты TRITON и будут приняты предосторожности в отношении групп больных, у которых наиболее велик риск кровотечений.

Заключение.

Накопленные в последние годы данные следует внедрять в широкую практику антитромботической терапии при ОКСБПСТ. Прежде всего, это относится к применению фондапаринукса, особенно в случаях, когда не предполагается инвазивное вмешательство, и к более раннему началу терапии клопидогрелем. Важно привлечение внимания к опасности кровотечений. Прежде всего, оно должно способствовать повышению настороженности врачей относительно риска избыточного дозирования антитромботических средств. Можно ожидать, что учет при определении терапевтической стратегии риска кровотечений, определенного по соответствующей шкале CRUSADE, скажется на результатах лечения больных. Однако ещё только предстоит выяснить, позволит ли на практике сопоставление данных шкал оценки риска кровотечений и ишемических событий повысить эффективность и безопасность антитромботических вмешательств.

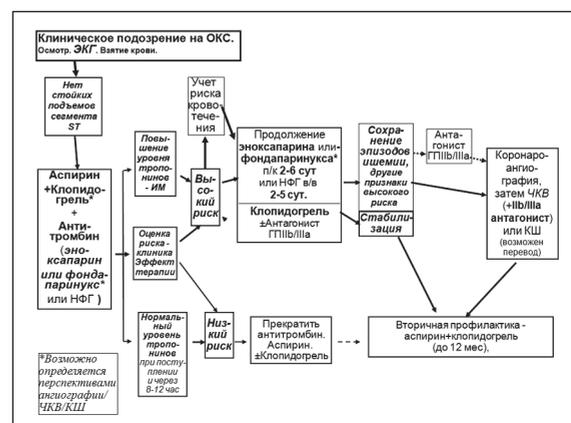
Среди новых антитромботических средств пока нет явных кандидатов на замену имеющихся – фондапаринукса или эноксапарина как анти-

ромбинов при первичной неинвазивной стратегии, эноксапарина и НФГ, как предпочтительных антиромбинов при ЧКВ, аспирина и клопидогреля (±абциксимаб в зависимости от выполнения ЧКВ и риска осложнений), как антиромбоцитарных вмешательств. Внедрение наиболее реального прасугреля вероятно задержится из-за выявившегося в TRITON повышенного риска кровотечений и из-за того, что в этом испытании режим применения клопидогреля, с которым сравнивался прасугрель, не соответствовал реальной практике. Возможно будут определены группы больных и клинические ситуации, в которых прасугрель предпочтителен. Практическое значение других изучаемых в настоящее время антиромбоцитарных агентов определится после окончания соответствующих рандомизированных контролируемых испытаний с клиническими конечными точками.

Схематически реальная в настоящее время рекомендация по применению антиромботических средств при ОКСБПСТ представлена на **рис. 19**.

Рис. 19

Возможный алгоритм применения антиромботических средств при ОКСБПСТ



Литература

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–1660.

2. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1–28).
3. *Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V., Antman E.M., Cohen M., Goodman S.G., Langer A., Blazing M.A., Le-Moigne-Amrani A., de Lemos J.A., Nessel C.C., Harrington R.A., Ferguson J.J., Braunwald E., Califf R.M.* Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89–96.
4. *Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., I.B. Menown, Goodman S.G., Mahaffey K.W., Cohen M., McCabe C.H., Antman E.M., Braunwald E.* Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 2077–2086.
5. *Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Granger C.B., Budaj A., Peters R.J., Bassand J.P., Wallentin L., Joyner C., Fox K.A.* Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
6. *Hirsh J., O'Donnell M., Eikelboom J.W.* Beyond unfractionated heparin and warfarin. Current and future advances. *Circulation* 2007; 116: 552-560.
7. *Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A.A., Yusuf S.* Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–782.
8. *Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P., Klein W., Lopez-Sendon J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J.* Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815–1823.
9. *Hamm C.W., Bassand P.* The ESC Committee for Practice Guidelines. WCC 2006. Webcast. www.escardio.org
10. *Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T., Newby L.K., Gibson C.M., Allen-LaPointe N.M., Pollack C., Gibler W.B., Ohman E.M., Peterson E.D.* Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294:3108–3116.
11. *Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Peterson E.D., Alexander K.P.* The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2008, 51, Suppl A: abstr 806-9. <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/summary.asp?EID=31&DoW=Mon&SumID=317>.
12. *Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Peterson E.D., Alexander K.P.* The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Presentation slides. <http://www.cardiosource.com/pops/imagePop.asp?imgid=19880>
13. *Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., Bertrand M.E., Lincoff A.M., Moses J.W., White H.D., Pocock S.J., Ware J.H., Feit F., Colombo A., Aylward P., Cequier A.R., Darius H., Desmet W., Ebrahimi R., Hamon M., Rasmussen L.H., Rupprecht H.J., Hoekstra J.W., Mehran R., Ohman E.M., for the ACUITY Investigators.* Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–2216.
14. *Rao S.V., Eikelboom J.A., Granger C.B., Harrington R.A., Califf R.M., Bassand J.-P.* Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-1204.
15. *Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J., et al;* for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538.
16. *Montalescot G., Sideris G., Meuleman C., Bal-dit-Sollier C., Lellouche N., Steg Ph.G., Slama M., Milleron O., Collet J.-P., Henry P., Beygui F., Drouet L., for the ALBION Trial Investigators.* A Randomized Comparison of High Clopidogrel Loading Doses in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-938.
17. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
18. Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS (CURRENT/OASIS7). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00335452?term=clopidogrel&rank=58>
19. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179–1189.

20. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr, Gardner T.J., Lockhart P.B., Moliterno D.J., O'Gara P., Whitlow P. 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.
21. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., Malinin A.I., Bhatt D.L., Topol E.J. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:246–251.
22. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647–654.
23. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Hennekens C.H. Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? A research question formulated but not yet adequately tested. *Circulation* 2003; 107:1568–9.
24. Mukherjee D., Kline-Rogers E., Fang J., Munir K., Eagle K.A. Lack of clopidogrel–CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005; 91:23–26
25. Turpie A.G.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1238–1247.
26. Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J Supplements* 2007; 9: D20–D26.
27. Storey R.F. New developments in antiplatelet therapy. *Eur Heart J Supplements* 2008; 10: D30–D37
28. A Clinical Trial to Demonstrate the Efficacy of Cangrelor. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305162>
29. Cannon C., Husted S., Harrington R., Scirica B., Emanuelsson H., Peters G., Storey R. Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the First Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel, in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Primary Results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1844 – 1851.
30. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Acute Coronary Syndrome. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548587?term=E5555&rank=3>
31. Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Acute Coronary Syndrome (TRA•CER) (Study P04736). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527943?term=SCH530348&rank=1>
32. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al, for the TRITON–TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2007; 357: 2001–20015. Published at www.nejm.org November 4, 2007.)

АТЕРОТРОМБОЗ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И РЕАЛЬНО ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Понятие атеротромбоза сформировалось в конце прошлого века, когда было получено достаточно доказательств тому, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной её поверхности тесно связаны друг с другом. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбом различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности, при коронарной локализации атеротромбоза – проявлениям ишемической болезни сердца – от стабильных форм до острых коронарных синдромов (ОКС), при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, – симптомам перемежающейся хромоты (ПХ).

Атеротромбоз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Стабильные формы его проявлений (например, стенокардия напряжения или перемежающаяся хромота) связаны с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, постепенно суживающей просвет артерии. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза носят стабильный характер, однако, при появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Появление на поверхности атеромы тромба,

размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создаёт условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании тромба развивается окклюзия артерии, что может завершиться развитием инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гангрены нижней конечности.

Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Об этом свидетельствует факт обнаружения фибрина и скопления тромбоцитов в самой атероме. Считается, что появление микротрещин и других повреждений монослоя эндотелия сопровождается образованием первичной «тромбоцитарной пробки» и фибрина, предназначенных для прикрытия образовавшегося дефекта впредь до разрастания соединительной ткани.

Говоря о механизмах развития атеротромбоза, следует упомянуть и возможную микроэмболизацию микроциркуляторного русла фрагментами «тромбоцитарной пробки», разрушающейся потоком крови в артерии. Микроэмболы образуются в период «активной» бляшки на протяжении дней, недель и даже месяцев и могут приводить к обструкции микрососудов миокарда, мозга, периферических тканей. Причиной микроэмболизации могут быть также кристаллы холестерина и прочие мелкие фрагменты, выкрашивающиеся из атеросклеротических бляшек. Полагают, что микроэмболизация может быть причиной развития сердечной недостаточности, сосудистой деменции.

Морфологические и экспериментальные исследования позволили выделить признаки, характерные для стабильной и нестабильной атеросклеротической бляшек. Стабильная бляшка характеризуется прочной фиброзной покрыш-

кой, укрепленной коллагеном и другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). В ней содержится большое количество гладкомышечных клеток (ГМК), поддерживающих ЭЦМ и фиброзную покрывку. Напротив, у нестабильной бляшки имеется тонкая фиброзная покрывка, её коллагеновый матрикс фрагментирован. В ней снижено количество ГМК, имеется большое липидное ядро, нагруженное пенными клетками. В нестабильной бляшке имеется высокая концентрация клеток воспаления, которые выделяют цитокины, уменьшающие синтез коллагена и способствующие апоптозу гладкомышечных клеток. Из мембран клеток, подвергнутых апоптозу, освобождается тканевый фактор (ТФ), который «запускает» каскад коагуляции, что приводит к фибринообразованию.

В развитии атеротромбоза выделяют три ключевых взаимосвязанных механизма: разрушение покрывки бляшки, воспалительные реакции и активацию тромбоцитов и каскада коагуляции. Как известно, рост атеросклеротической бляшки начинается с накопления липидов в местах разветвлений сосудов, в наибольшей степени подвергаемых напряжению сдвига. Это происходит за счёт того, что макрофаги захватывают липиды и внедряются в интиму сосудов. Связыванию и внедрению макрофагов в интиму способствуют адгезивные молекулы и воспалительные цитокины, а также ферменты из семейства матриксных металлопротеиназ. Адгезивные молекулы участвуют во взаимодействии моноцитов с сосудистой стенкой, а цитокины и матриксные металлопротеиназы облегчают их проникновение в стенку сосуда.

В ответ на проникновение липидов и повреждение эндотелия тромбоциты, ГМК и лимфоциты выделяют цитокины, которые в свою очередь стимулируют большинство клеток к образованию матриксных металлопротеиназ. Матриксная металлопротеиназа-9 вызывает деграцию ЭЦМ, что облегчает проникновение моноцитов через эндотелий и их накопление, а также создаёт возможности для усиленной миграции ГМК и активации тромбоцитов и каскада коагуляции.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счёт активации

тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. По современным представлениям активация тромбоцитов начинается с их адгезии (приклеивания) к поврежденному деэндоотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация (склеивание) с формированием, т.н. первичных тромбоцитарных «пробок». Тромбоцитарные тромбы непрочные и легко «размываются» потоком крови и могут быть причиной микрососудистой обструкции.

Активация каскада коагуляции связана с экспозицией на поверхности атеромы тканевого фактора, содержащегося, наряду с холестерином и его эфирами, в макрофагах атеросклеротической бляшки. Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин – ключевой фермент свёртывания крови.

Тромбин является многофункциональным ферментом. Он способствует превращению фибриногена в фибрин, является мощнейшим индуктором агрегации тромбоцитов. Тромбин активирует реакции, усиливающие тромбообразование, а после его связывания с тромбомодулином на неповрежденном эндотелии активируется противосвёртывающая система. Известны ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином, а также способность тромбина влиять на сосудистый тонус, пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез коллагена и тем самым участвовать в процессах репарации тканей.

В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются теоретически обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

Эпидемиология атеротромбоза. Различные проявления атеротромбоза являются основной причиной смерти населения, по данным ВОЗ среди 55 694 000 человек, умерших на планете в 2000 году на атеротромбоз пришлось 28,7%, инфекционные и паразитарные болезни – 17,8%, онкозаболевания – 12,6%, травмы – 9,1%, заболевания лёгких – 6%, СПИД – 5,1%.

Коварство атеротромбоза заключается в системности поражения. Большой, перенесший ате-

ротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Поэтому, терапия, направленная на лечение конкретного атеротромботического эпизода, одновременно оказывает и профилактическое воздействие в отношении возможных последующих событий.

Имеются сведения, что среди перенёсших инфаркт миокарда, инсульт или страдающих перемежающейся хромотой до 26% больных имеют проявления атеротромботического поражения более чем в одном сосудистом бассейне [1]. В России, по данным эпидемиологического исследования AGATHA [2], аналогичный показатель составляет 36%, а по данным регистра REACH около 21%.

Больные, страдающие перемежающейся хромотой атеросклеротического генеза, имеют высокий риск атеротромботических осложнений. Как правило, данной категории больных уделяется мало внимания, что связано с отсутствием у большинства из них симптомов стенокардии из-за ограничения в подвижности. Тем не менее, большинство из них погибает от сосудистых катастроф. Как показали наши данные [3], пятилетняя выживаемость таких больных составляет только 70%. При этом 26% больных за это время переносят тромботические эпизоды, половина из которых заканчивается фатально.

Факторы риска атеротромбоза. О факторах риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известно, к ним относят артериальную гипертензию, гиперлипидемию, ожирение, курение, сахарный диабет, мужской пол, возраст, семейный анамнез, малоподвижный образ жизни, наличие мерцательной аритмии.

В январе 2006 года были опубликованы первые результаты международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), посвящённого оценке классических сердечно-сосудистых факторов риска у больных со «стабильными» проявлениями атеротромбоза и реально проводимой терапии, улучшающей, с точки зрения медицины доказательств, исходы больных [4].

За последние несколько десятилетий, регистр REACH оказался единственным, отследившим судьбу пациентов со стабильными проявлениями

атеротромбоза различной локализации и лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Регистр REACH охватил множество регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии и Австралии. Всего в регистр REACH было включено почти 68 тысяч человек из 44 стран. В регистр REACH включали больных 45 лет и старше, имеющих, по меньшей мере, одно из трёх «стабильных» проявлений атеротромбоза: ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярную болезнь (ЦВБ) или атеросклероз периферических артерий (АПА). Кроме того, в регистр включали пациентов с наличием не менее трёх факторов риска. В регистре учитывали следующие события: смерть с уточнением причины, инфаркты, инсульты, появление ПХ или её усугубление, а также имевшие место госпитализации по поводу острых эпизодов в артериальном русле, усугубления ХСН, геморрагических осложнений. Также учитывались перенесённые хирургические и чрезкожные вмешательства на артериях.

За период с декабря 2003 по август 2004 года в регистре оказалось 67888 человек, соответствующих критериям включения, из которых 999 являлись жителями России. Анализ российской популяции выявил, что средний возраст составил $61,8 \pm 8,6$ лет, а мужчин было 72,4%. Среди классических, т.н. корригируемых ФР, наиболее частыми были АГ (82,2%) и ГХС (52,5%). Частота сахарного диабета в обследованной популяции РФ отмечалась реже, чем во всём регистре: 18,8% против 44,3%. Ситуация с курением в нашей стране представляется крайне неблагоприятной, 29,6% больных курили когда-либо, а 24,9% продолжали курить на момент включения в регистр. Избыточную массу тела (ИМТ 25 – <30) имели 45,9%, а ожирение 31,49% больных, включённых в регистр в нашей стране. Чаще всего ожирение встречалось в Северной Америке (51,5%) и Западной Европе (50,3%), минимальная частота ожирения отмечалась в Японии и Азии, соответственно 8,8 и 17,9%.

В последние годы появились и новые кандидаты на звание факторов риска атеротромбоза – показатели, ассоциирующиеся с риском сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят гипер-

гомоцистеинемию, фибриноген, С-реактивный белок, ингибитор тканевого активатора плазминогена, величину лодыжечно-плечевого индекса, толщину слоя интима/медиа, а также ряд генетических факторов. Кроме того, любой перенесённый атеротромботический эпизод (ОКС, инсульт, транзиторная ишемическая атака) также являются фактором риска последующих эпизодов.

Важно не только знать о факторах риска, но и своевременно их выявлять и мониторировать на фоне проводимых вмешательств. Агрессивная модификация факторов риска у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний позволяет снизить риск повторных эпизодов.

Современные представления о механизмах развития атеротромбоза указывают на важную роль препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, в профилактике и лечении проявлений атеротромбоза. Лечение и профилактика атеротромбоза не ограничиваются лишь антитромботическими препаратами, и должны, предусматривать использование статинов, ингибиторов АПФ, гипотензивных, антиангинальных и гипогликемических средств.

Данные регистра REACH выявили что, частота назначения препаратов, улучшающих исходы больных атеротромбозом, в нашей стране оказалась явно недостаточной, так аспирин получали 81% больных, статины – 53,4%, ингибиторы АПФ – 70%, β-адреноблокаторы – 72,7% больных.

При анализе частоты назначения препаратов в зависимости от основного заболевания, послу-

жившего критерием включения в регистр в РФ, оказалось, что у пациентов ИБС, ЦВБ и АПА имеются существенные различия в частоте назначения основных лекарственных препаратов (см. таблицу).

Как видно из представленных в таблице данных реже всего аспирин, статины и ингибиторы АПФ назначались у больных с ЦВБ. Примерно одна четверть больных с ЦВБ не получала аспирина, а более 60% больных были лишены статинов. Данная ситуация нуждается в безусловной коррекции, тем более, что на 214 больных, страдающих цереброваскулярной патологией к моменту включения в регистр уже приходилось 164 инсульта и 71 проходящее нарушение мозгового кровообращения, т.е. практически все они нуждались во вторичной профилактике ишемических эпизодов.

Недостаточное назначение вышеупомянутых препаратов отмечается и в группе больных с АПА. Данный контингент больных часто остаётся без должного внимания, так как традиционно в нашей стране их лечат хирурги, используя инвазивное лечение и препараты, уменьшающие симптомы перемежающей хромоты, хотя основными исходами данной категории больных являются инфаркты и инсульты, а не развитие гангрены конечности. По данным первого года наблюдения за всеми пациентами с АПА, включёнными во всемирный регистр REACH, каждый пятый перенёс инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию или умер от сердечно-сосудистого эпизода [6].

Таблица

Частота назначения препаратов, влияющих на исходы сердечно-сосудистых заболеваний в РФ, в зависимости от бассейна поражения

Препараты	Ишемическая болезнь сердца n=843 (% больных)	Цереброваскулярная болезнь n=214 (% больных)	Атеросклероз периферических артерий n=136 (% больных)
Аспирин	84,2	72,4	75,7
Статины	58,0	34,6	43,4
Ингибиторы АПФ	72,8	70,6	47,8
β-адреноблокаторы	79,0	57,5	47,1

Средняя суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов и инсультов за 1 год в РФ оказалась выше, чем в регистре в целом: 5,54% против 4,8%. Частота нефатального ИМ за 12 месяцев наблюдения составила 1,45%, нефатального инсульта 2,81%, сердечно-сосудистой смерти 1,43%. Анализ структуры конечных точек в РФ показал, что львиную долю среди них составляет ишемический инсульт, частота которого составила 2,81% против 1,9% во всём регистре. Нельзя исключить, что более частое развитие инсультов было связано с меньшей частотой использования аспирина, статинов, ингибиторов АПФ – препаратов улучшающих исходы у данной группы больных. Данные всего регистра продемонстрировали взаимосвязь между недостижени-

ем целевых значений основных факторов риска и числом неблагоприятных исходов. Врач, должен не только назначить нужное лекарство, но и оценить его действие, добиваясь достижения целевых значений артериального давления, холестерина, гликемии, больные должны отказываться от курения и снижать массу тела.

В заключении следует подчеркнуть, что атеротромбоз является генерализованным и постоянно прогрессирующим заболеванием. Анализ результатов регистра REACH обозначил проблему недостаточного лечения больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и определил необходимость объединения врачей различных специальностей, занимающихся сосудистой патологией, в борьбе с этим грозным недугом.

Литература

1. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
2. Комаров А.Л. и соавт. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. *Кардиология* 2004; № 11: 97-102.
3. Komarov A., Dobrovolsky A., Karpov Yu., et al. D-Dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Hear J* 2002; 23: 1309-1316.
4. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*; 2006; 295: 180-189.
5. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F., et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197-1206.
6. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008; №2: 17-24.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В СВЕТЕ ПОСЛЕДНЕГО III ПЕРЕСМОТРА РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА»

В.В. Кухарчук

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Со времени выпуска II пересмотра Российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», прошло два с половиной года. За этот период в области исследований нарушений липидного обмена получены новые данные, которые дали основание внести изменения и дополнения в существующие рекомендации. В первую очередь речь идёт о результатах исследований по «агрессивной» липидснижающей терапии, которые, в известной степени, поставили точку над вопросом: *«Каким должен быть оптимальный уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), при котором бы наблюдалась наименьшая частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО)?»*. Именно на основании этих исследований в развитых странах мира были предложены новые целевые уровни ХС ЛНП для больных с очень высоким риском развития ССО. Далее, в РФ за этот период были проведены два больших исследования, которые позволили получить определённое представление об адекватности терапии дислипидемии (ДЛП) в российской популяции. Речь идёт о Московском исследовании по статинам (MSS) [1] и российском исследовании «ОСКАР» [2]. Результаты этих исследований показали, что даже в Москве ингибиторы синтеза ХС – статины, основные препараты, снижающие уровень ХС и риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), назначают лишь 30%, а по всей РФ лишь 5% больным с ИБС. Однако, и эти цифры можно считать достижением по сравнению с 2001 годом, когда доля больных ИБС принимавших статины, составляла всего лишь 0,6%. Наконец, ещё один важный ас-

пект прошедшего периода касается увеличения числа российских клинических исследований различных гиполипидемических средств с вовлечением в них значительного количества пациентов и длительным периодом наблюдения. Всё это позволило приобрести собственный опыт применения статинов у разных категорий больных, получить представление о приверженности их к терапии и частоте побочных эффектов («ФАРВАТЕР», «ИС-СЛЕДОВАНИЕ ДВУХ СТОЛИЦ») [3, 4].

Итак, мы сочли необходимым внести позитивные результаты зарубежного и отечественного опыта последних лет по коррекции ДЛП в существующие Российские рекомендации. Эти дополнения призваны способствовать повышению эффективности профилактики и медикаментозной терапии у пациентов с нарушениями липидного обмена и высоким риском развития атеросклероза и его осложнений.

Как и в предыдущей версии, в основе новых рекомендаций лежит представление об оптимальных уровнях липидов и липопротеидов, как в общей популяции, так и у больных с ИБС и её эквивалентами. Под эквивалентами ИБС понимают клинически выраженный атеросклероз сонных артерий, атеросклероз периферических артерий, аневризму брюшного отдела аорты.

Оптимальные значения липидных параметров представлены в табл. 1.

Нетрудно заметить, что рекомендуемые уровни липидов и липопротеидов существенно ниже тех, к которым мы привыкли. До недавнего времени концентрация холестерина 6 ммоль/л никого не тревожила и считалась нормальным явлением. Однако проведённые эпидемиологические

Таблица 1

Оптимальные значения липидных параметров (Европейские и Российские рекомендации)

Липидные параметры	В популяции, ммоль/л (мг/дл)	У больных с ИБС, ммоль/л (мг/дл)
ОХС	≤5,0 (190)	<4,5 (175)
ХС ЛНП	<3,0 (115)	<2,5 (100)
ХС ЛВП	Мужчины >1,0 (40) Женщины >1,2 (45)	Мужчины >1,0 (40) Женщины >1,2 (45)
Триглицериды	<1,7 (150)	<1,7 (150)

исследования и в частности исследование MRFIT показали, что любое повышение концентрации общего ХС свыше 5 ммоль/л тесно ассоциируется с повышением смертности от ИБС [5].

Скрининг гиперлипидемии. В настоящей версии скрининг гиперлипидемии рекомендуется проводить у каждого пациента старше 30 лет, обратившегося в лечебное учреждение, для чего необходимо определить концентрацию общего ХС (ОХС) и при нормальном её значении повторять анализ 1 раз в 5 лет. Если концентрация ОХС превышает 6 ммоль/л (200 мг/дл) необходимо исследовать липидный профиль плазмы пациента: ОХС, триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ХС ЛНП, определить риск осложнений по таблице «SCORE» (см. рисунок) и назначить терапию, направленную на достижение целевых уровней липидных показателей крови (см. таблицу 5). Если у пациента моложе 30 лет

имеются указания на отягощённую наследственность по ССЗ, наличие одного выраженного или нескольких факторов риска (ФР), то у него также необходимо определить липидный профиль плазмы. Это же относится к детям и подросткам с отягощённым семейным анамнезом по ССЗ.

Нелипидные факторы риска. При обследовании пациента важно выяснить наличие у него нелипидных ФР ССЗ. К нелипидным ФР относят курение, артериальную гипертонию, избыточный вес, низкую физическую активность, а также возраст, пол и отягощённую наследственность (табл. 2). Сочетание нескольких ФР существенно увеличивает риск развития ИБС и других ССЗ.

Наряду с «традиционными» ФР всё больше внимания уделяется выявлению нетрадиционных ФР, среди которых особое значение придается **С-реактивному белку**, определённого высокочувствительным методом, **липопротеину (а)**,

Таблица 2

Нелипидные факторы риска развития атеросклероза

Возраст	Мужчины > 45 лет Женщины > 55 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
АГ	АД > 140/90 мм рт.ст.
СД	Глюкоза натощак > 7 ммоль/л (125 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или внезапная смерть: у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

гомоцистеину и фибриногену. Выявлена прямая зависимость между повышенной концентрацией этих факторов в крови и риском развития ИМ и мозгового инсульта.

В зависимости от наличия ССЗ, степени развития осложнений, их потенциальной тяжести, в частности смертельного исхода заболевания в соответствии с III пересмотром Российских рекомендаций выделяют 4 категории лиц (табл. 3).

Оценка индивидуального риска развития ССЗ. Таблица SCORE.

Индивидуальная оценка риска смертельного исхода от ССЗ в ближайшие 10 лет, проводится с помощью таблицы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) (см. рисунок). Эта таблица разработана на основании результатов 12 эпидемиологических исследований, проведённых в Европе и РФ, и включивших в себя 205178 человек. По таблице

SCORE оценка риска производится в зависимости от пола, возраста, статуса курения, систолического АД и концентрации ОХС. Риск считается высоким, если при проекции данных пациента на таблицу он превышает 10%, умеренным, если находится в пределах 5-10%, и низким, если его значение ниже 5%. Естественно, что лица с высоким и умеренным риском по таблице SCORE нуждаются, несмотря на отсутствие у них клинических проявлений заболевания, в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий. Необходимо подчеркнуть, что таблица предназначена для оценки риска у лиц, не имеющих клинических проявлений ИБС и других ССЗ. Больные, имеющие клинические проявления ССЗ относятся к категории высокого риска, а больные с ОКС, ИМ, тяжёлым течением СД в комбинации с ИБС относятся к категории очень высокого риска.

Таблица 3

Категории риска развития фатальных осложнений ССЗ

Категория риска	Показатели
<i>Категория очень высокого риска</i>	Больные с ОКС, ИМ, мозговым инсультом как без, так и с сопутствующими заболеваниями, такими как СД, высокая АГ, семейная гиперхолестеринемия.
<i>Категория высокого риска</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Больные с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС, периферического атеросклероза, атеросклероза мозговых артерий и аневризмой аорты; • лица без клинических проявлений перечисленных выше заболеваний, но имеющие несколько ФР, при оценке которых по таблице SCORE (см. рисунок) 10-летний риск смертельного исхода ССЗ превышает 10%; • больные, страдающие сахарным диабетом I-II типов в комбинации с микроальбуминурией; • больные с семейной гиперхолестеринемией.
<i>Категория умеренного риска</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Лица, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но у которых существует риск развития атеросклероза вследствие: <ul style="list-style-type: none"> – наличия нескольких (>2) ФР и у которых при оценке по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода ССЗ находится в пределах 5-10%; – выраженного повышения одного из ФР, {например, общий ХС \geq 8 ммоль/л (320 мг/дл) или ХС ЛНП \geq 6 ммоль/л (240 мг/дл) или АД \geq 180/110 мм рт.ст.}
<i>Категория низкого риска</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Лица без клинических проявлений ССЗ с одним умеренно выраженным ФР, например: общий ХС \leq 6 ммоль/л (240 мг/дл) или ХС ЛНП \geq 4 ммоль/л (160 мг/дл) или АД находится в пределах 140/90-160/100 мм рт.ст. 10-летний риск смертельного исхода ССЗ по таблице SCORE \leq 5%. • Лица с отягощённым семейным анамнезом (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии моложе 55 лет, по женской – 65 лет).

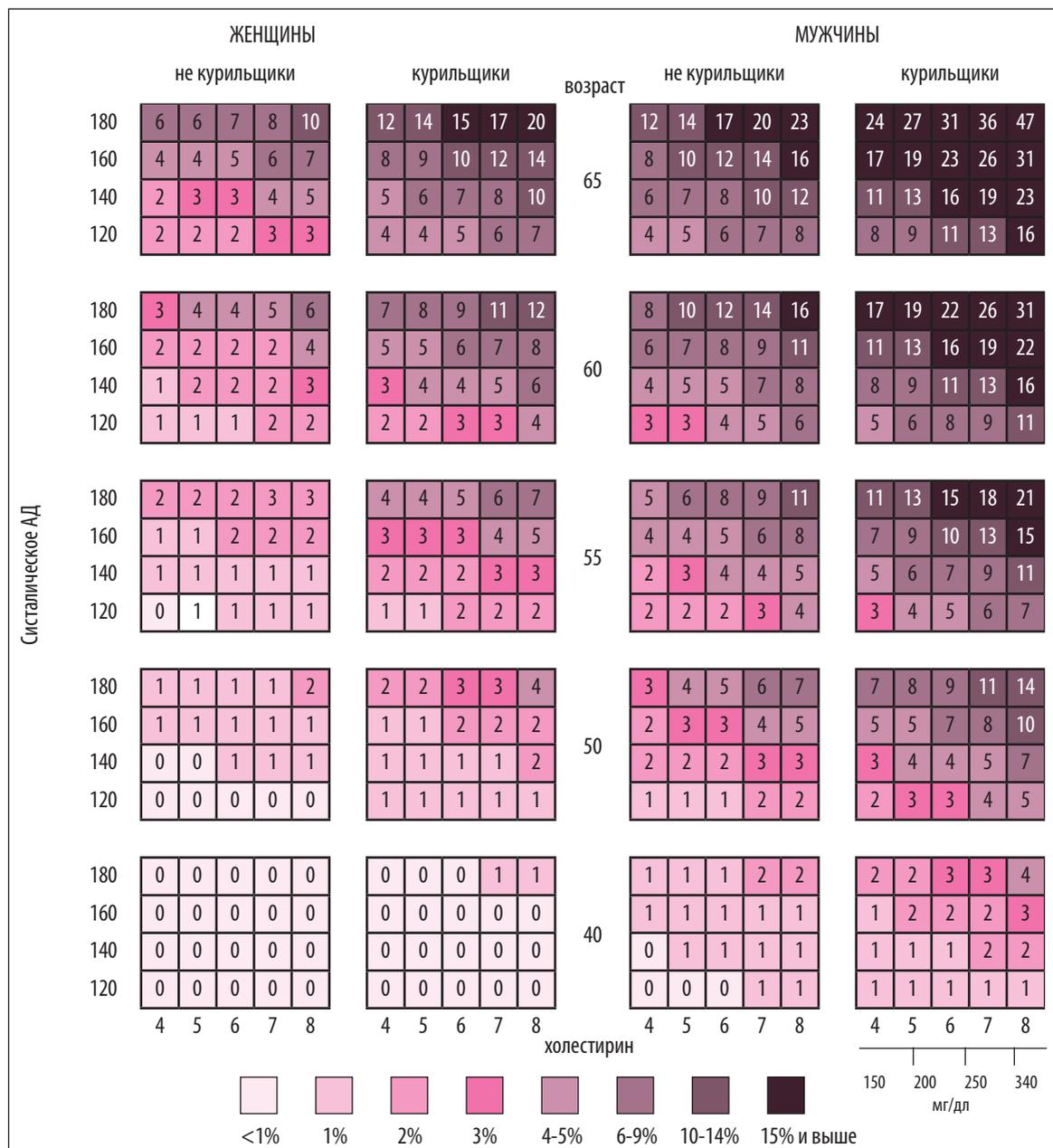


Рисунок. Таблица оценки 10-летнего фатального риска ССЗ в Европейских регионах с высоким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС, и статуса курения («SCORE» – Systemic coronary risk evaluation). Таблица разработана при участии и с учётом данных ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий»

Разграничение пациентов по категории риска необходимо для определения терапевтической тактики и, в частности, липидкорректирующей терапии. Целевые уровни ХС ЛНП, которые реко-

мендуется достичь при проведении терапии также зависят от категории риска пациента (табл. 4).

Коррекция факторов риска и терапия дислипидемии. Основное место в III версии Рекоменда-

Таблица 4

Целевые уровни и значения ХС ЛНП для начала терапии у больных с различными категориями риска ССЗ
(значения даны в ммоль/л и мг/дл)

Категория	Целевой ХС ЛНП	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств
Очень высокий риск	≤2,0 (80) [1,8(70) – оптимально]	>2,0 (80)	<2,5 – возможно
Высокий риск	≤2,5 (100) [1,8(70) – возможно]	>2,5 (100)	>3,0 (115)
Умеренный риск	≤3,0 (115)	>3,0 (115)	>3,5 (135)
Низкий риск	≤3,0 (115)	>3,5 (135)	>4,0 (155)

ций отводится немедикаментозным и медикаментозным методам коррекции дислипидемии.

Врач должен настоятельно рекомендовать больному:

- снизить вес до оптимального;
- повысить физическую активность (3-5 раз в неделю совершать пешие прогулки или выполнять другой вид аэробной нагрузки в темпе, при котором частота сердечных сокращений (ЧСС) не превышает 60-70% от максимально допустимой для данной возрастной группы, для больных с ИБС оптимальная ЧСС определяется после проведения пробы с нагрузкой);

- прекратить курение;
- ограничить употребление алкоголя.

Для медикаментозной коррекции ДЛП применяют гиполипидемические средства, к которым относятся ингибиторы синтеза холестерина – статины, фибраты, никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот, полиненасыщенные ω-3 жирные кислоты.

Статины являются основными препаратами в лечении гиперлипидемии. В рандомизированных, многоцентровых исследованиях была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению ОХС и ХС ЛНП, что сопровождалось снижением частоты смертельных исходов, нефатального ИМ, мозгового инсульта, реваскуляризации миокарда на 25-40%.

В настоящее время в РФ применяют следующие статины: ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин.

Ловастатин, симвастатин и правастатин были выделены из культуры пеницилиновых грибов и грибов *Aspergillus terreus*, флувастатин, аторвастатин и розувастатин – синтетические препараты. Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам. Эти свойства определяют особенности фармакокинетики и гиполипидемической активности каждого из статинов. Механизм действия статинов заключается в ингибировании активности фермента гидроксиметилглутарил коэнзим-А редуктазы (ГМГ-КоА), ключевого фермента, регулирующего синтез ХС в печёночной клетке. Количество рецепторов к ЛНП на поверхности печёночной клетки находится в обратной зависимости от активности ГМГ-КоА редуктазы. По мере ингибирования ГМГ-КоА редуктазы статинами, количество рецепторов к ЛНП на поверхности печёночной клетки возрастает, увеличивается их связывающая активность в отношении ХС ЛНП и в результате концентрация последнего в плазме снижается. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными свойствами, в результате чего улучшается функция эндотелия, снижается уровень С-реактивного протеина, подавляется пролиферативная активность гладкомышечных клеток артериального сосуда.

Как правило, статины назначают однократно, после ужина, т.к. синтез холестерина интенсивнее происходит в ночное время. Дозировка статинов, порядок их назначения и ожидаемый эффект представлены в табл. 5.

Таблица 5

Эффективность ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов)

Препарат	Дозы, мг	Максимум действия (в неделях)	Средний % изменений		
			ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ
Аторвастатин (Липримар®)	10 1раз/день	6	-39	+6	-19
	20 1раз/день	6	-43	+9	-26
	40 1раз/день	6	-50	+6	-29
	80 1раз/день	6	-60	+5	-37
Ловастатин (Мевакор®)	10 на ночь	6	-21	+5	-10
	20 на ночь	6	-27	+6	-9
	40 на ночь	6	-31	+5	-8
	20 в 2 приёма	6	-32	+2	-6
	40 в 2 приёма	12	-40	+10	-19
Правастатин (Липостат®)	10 на ночь	8	-22	+7	-15
	20 на ночь	8	-32	+2	-11
	40 на ночь	8	-34	+12	-24
Симвастатин (Зокор®)	5 на ночь	6	-26	+10	-12
	10 на ночь	6	-30	+12	-15
	20 на ночь	6	-38	+8	-15
	40 на ночь	от18-24	-41	+9	-18
	80 на ночь	от18-24	-47	+8	-24
Флувастатин (Лескол®)	20 на ночь	9	-22	+3	-12
	40 на ночь	4	-24	+4	-14
	40 в 2 приёма	4-8	-35	+6	-18
	Лескол XL 80 на ночь	4	-36	+7	-19
Розувастатин (Крестор®)	10 ежедневно	4	-52	+14	-10
	20 ежедневно	4	-55	+8	-23
	40 ежедневно	4	-63	+10	-28

Примечание. Все приведённые препараты зарегистрированы и разрешены к применению Фармкомитетом МЗ РФ.

Как уже упоминалось, постоянное применение статинов, не менее 2-х лет, ведёт к снижению частоты смертельных исходов от ИБС и других ССЗ на 25-40%.

Статины хорошо переносятся, однако их приём может сопровождаться побочными реакциями в виде болей в животе, метеоризма, запоров. Повышение печёночных ферментов АЛТ, АСТ возможно у 0,5-1% больных. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов превышает 3 верхних предела нормальных значений, приём статина прекращают. В случаях более умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться

снижением дозы препарата. Редко (0,1-0,5% случаев) приём статинов сопровождается миопатией и миалгией, которые проявляются болью и слабостью в мышцах, и сопровождаются повышением уровня фермента креатинкиназы (КК) более чем в 5 раз по сравнению с нормой. Однако, наиболее опасное осложнение терапии статинами – рабдомиолиз (распад мышечной ткани) с возможным повреждением почечных канальцев и развитием почечной недостаточности. Осложнение сопровождается потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии и повышением уровня фермента КК более чем в 10 раз. В случаях миопатии и рабдо-

миолиза приём статинов немедленно прекращают. Рабдомиолиз чаще наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами или цитостатиками, в таких случаях больные должны находиться под тщательным наблюдением врача с контролем всех перечисленных ферментов не реже 1 раза в месяц. Прекращение терапии статинами в большинстве случаев приводит к исчезновению побочных явлений.

При назначении статинов приходится принимать во внимание стоимость лечения. Оригинальные статины – дорогостоящие препараты и многим, кто в них нуждается, они недоступны. В настоящее время на фармацевтическом рынке появились статины-генерики, стоимость которых ниже оригинальных препаратов. Эти препараты зарегистрированы в РФ и разрешены Фармакологическим комитетом к клиническому применению. Многие из статинов-генериков (Вазилип, Симгал, Аторис, Тулип), прошли пострегистрационные клинические испытания, в которых была показана их хорошая гиполипидемическая активность и переносимость. Статины-генерики применяются в тех же дозах, и с соблюдением тех же условий, что и оригинальные препараты.

Фибраты (производные фиброевой кислоты) представляют следующий класс гиполипидемических препаратов. К ним относятся клофибрат, гемфибросил, безафибрат, ципрофибрат (Липанор®) и фенофибрат (Липантил 200 М®). Из перечисленных препаратов клофибрат в РФ давно не применяется из-за высокого риска развития желчекаменной болезни.

Механизм действия фибратов реализуется через активацию подкласса ядерных рецепторов печёночной клетки – пролифераторов пироксисом (PPARs), что ведёт к интенсификации внутриклеточных процессов, направленных на регуляцию метаболизма липопротеинов, синтеза апобелков, окисления жирных кислот. Реализация этих механизмов приводит к снижению уровня триглицеридов в плазме крови и повышению уровня ХС ЛВП.

Фибраты снижают уровень ТГ на 30-50%, ХС ЛНП на 10-15% и повышают уровень ХС ЛВП на 10-20%. Следовательно, фибраты целесообразно назначать больным с изолированной гипертриг-

лицеридемией (IV тип ГЛП) в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. Как и статины, фибраты обладают плеiotропным действием, в частности, они подавляют агрегацию тромбоцитов и снижают уровень фибриногена в крови.

Побочные эффекты фибратов проявляются болями в животе, запорами, диареей, метеоризмом. При длительном приёме фибраты могут спровоцировать желчекаменную болезнь, в особенности у лиц, склонных к этому заболеванию. При сочетании фибратов со статинами возможно нарушение функции печени и мышечной ткани, что проявляется гиперферментемией и миалгией, в связи с чем, необходимо контролировать показатели печёночных ферментов и КК не реже 1 раза в месяц.

Никотиновая кислота в дозе 3-5 грамм в день является эффективным средством, снижающим в равной степени уровни ХС и ТГ. Однако в РФ никотиновая кислота как гиполипидемическое средство, не получила распространения, отчасти из-за отсутствия на отечественном фармацевтическом рынке лекарственных форм, применяемых в Европе и Америке (Ниацин, Аципимокс). В РФ зарегистрирован препарат Эндурацин – в котором никотиновая кислота медленно высвобождается из особой восковидной матрицы. Применение формы с пролонгированным высвобождением позволяет избежать побочных эффектов, присущих нативной никотиновой кислоте. Назначают Эндурацин в дозе 500 мг 3 раза в день у больных со IIВ-IV типами ДЛП. Побочные реакции при приёме Эндурацина возникают редко, однако необходимо помнить о возможности обострения гастрита, появлении аллергических реакций, приливов и гиперемии кожных покровов. Препарат не рекомендуется назначать больным с сахарным диабетом и подагрой.

Секвестранты желчных кислот (СЖК) к которым относятся холестирамин, колестипол, колесевелам в РФ в настоящее время для коррекции гиперлипидемии к сожалению не применяются. В какой-то мере пробел с СЖК призван заполнить препарат Эзетимиб, который в настоящее время интенсивно изучается и который существенно потенцирует эффект статинов при комбинированной терапии.

Препараты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, а также антиоксидант пробукол с целью коррекции ДЛП применяются редко, главным образом в качестве дополнительных средств к основной терапии статинами или фибратами.

Отдельные группы населения. В рекомендациях III пересмотра нашли отражение особенности коррекции нарушений липидного обмена в отдельных группах населения, в частности у женщин, пожилых лиц, детей и подростков, больных с СД и с наследственными нарушениями липидного обмена.

Женщины в возрасте до 45-50 лет имеют значительно меньший риск развития атеросклероза по сравнению с мужчинами, вследствие того, что эстрогены поддерживают концентрацию липидов, и в первую очередь ХС ЛВП, в пределах оптимальных значений. Однако у молодых женщин, страдающих семейной гиперхолестеринемией или другими заболеваниями, сопровождающимися ДЛП, гиполипидемическая терапия необходима. Статины не назначают беременным женщинам, или женщинам, планирующим рождение ребенка, если не приняты надёжные меры по предупреждению беременности. В период постменопаузы терапия гиперлипидемии у женщин не отличается от таковой у мужчин. На сегодняшний день не получено убедительных данных в пользу гормональной заместительной терапии для профилактики ИБС и её осложнений. Об этом свидетельствуют результаты крупных исследования HERS [6] и ряда других исследований, в которых гормональная заместительная терапия сопровождалась более высокой частотой рака матки и молочной железы, тромбозом лёгочной артерии, инсульта.

Вопрос о характере гиполипидемической терапии у **пожилых лиц** является предметом постоянной дискуссии среди специалистов. Исследование PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease), завершившиеся в 2002 г. показало, что применение правастатина в дозе 40 мг в день в течение 3,2 лет у пожилых больных (70-82 года) снижало смертность от ИБС на 24% по сравнению с группой плацебо [7]. Число случаев смерти от всех других причин также было меньше в основной группе. Однако необходимо отметить, что приём гиполипидемических средств у

пожилых сопряжён с большим риском побочных явлений, поэтому начинать коррекцию нарушений липидного обмена у них следует с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, повышению физической активности, коррекции других факторов риска. Назначение гиполипидемических препаратов показано при безуспешности перечисленных мер, проводимых не менее 3-х месяцев. Начинают терапию с минимальной дозы с постепенным её титрованием, контролируя уровни печёночных ферментов не реже одного раза в месяц.

Терапия нарушений липидного обмена у детей и подростков имеет свои особенности:

- в частности, липидный профиль определяют у детей, родители которых имели раннее начало ИБС, у детей с подозрением на наследственные нарушениями липидного обмена, а также у детей с сахарным диабетом;
- не рекомендуется начинать ни диетической, ни лекарственной терапии у детей моложе 2-х лет;
- медикаментозную терапию с применением статинов рекомендуется назначать мальчикам старше 10 лет, и девочкам в постпубертатном периоде в случаях выраженной гиперлипидемии.

Больные с сахарным диабетом (СД) имеют высокий риск развития ССЗ. Нередко СД II типа не сопровождается выраженной гиперхолестеринемией, однако при этом липопротеидные частицы имеют меньший размер, большую плотность, высокую склонность к окислению, т.е. они обладают повышенной атерогенностью. Другая особенность нарушений липидного обмена у больных СД II типа заключается в преобладании гипертриглицеридемии и низком уровне ХС ЛВП. Выбор гиполипидемических препаратов зависит от конкретной ситуации. В большинстве случаев показана терапия статинами в силу их не только гиполипидемических, но и плейотропных эффектов. Однако, в случаях выраженной гипертриглицеридемии (>400 мг/дл) в сочетании с низким уровнем ХС ЛВП (<35 мг/дл), показано назначение фибратов, которые эффективно снижают концентрацию ТГ и повышают уровень ХС ЛВП плазмы крови. Адекватный контроль гипергликемии, гиперлипидемии, артериального давления – основ-

ные компоненты терапии сахарного диабета для предупреждения развития ССЗ.

Наследственные нарушения липидного обмена встречаются гораздо чаще, чем принято думать. Наиболее распространёнными из них являются: семейная гиперхолестеринемия, полигенная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия. Семейная гиперхолестеринемия характеризуется быстрым прогрессированием атеросклероза коронарных артерий; больные с этим заболеванием нуждаются в постоянной, нередко комбинированной гиполипидемической терапии с привлечением экстракорпоральных методов. Важным методом в диагностике семейной гиперхолестеринемии является генетический анализ, который позволяет более точно установить особенность генетической аномалии и прогнозировать течение заболевания, а также выбрать рациональную терапию. Комбинированная семейная гиперлипидемия – заболевание с неопределённым генетическим дефектом. В пределах одной семьи наблюдают различные фенотипы дислипидемии и, как правило, раннее развитие либо ИБС, либо других сосудистых заболеваний. Наблюдение за такими семьями, число которых не мало, организация рациональной профилактики атеросклероза в них, вероятно в недалеком будущем, будет иметь важное значение. Больные с полигенной гиперхолестеринемией характеризуются умеренно выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском развития ИБС. Точный генетический дефект этого состояния не определён. Терапия гиперхолестеринемии не вызывает проблем. Главное, чтобы больной её постоянно получал. Больные с семейной гипертриглицеридемией подвержены риску не только сосудистых осложнений, но и опасности острого панкреатита, вот почему у них так важна терапия, направленная на нормализацию концентрации ТГ в первую очередь с помощью фибратов.

Первичные ДЛП необходимо дифференцировать от вторичных гиперлипидемий, которые могут быть обусловлены рядом заболеваний или вредных привычек. Вторичные гиперлипидемии развиваются чаще всего в результате: диетических погрешностей с избыточным потреблением

насыщенных жиров и/или алкоголя, ожирения, сахарного диабета II типа, гипотиреоза, хронической почечной недостаточности, нефротического синдрома, приёма некоторых медикаментов, например гормональных препаратов, цитостатиков, тиазидных диуретиков и неселективных β -адреноблокаторов. Рефрактерность к лекарственной терапии гиперлипидемии чаще свидетельствует в пользу наследственного характера заболевания. Во всех сомнительных случаях необходимо обследовать ближайших родственников больного: выявление у них различных вариантов гиперлипидемии говорит в пользу наследственного характера заболевания.

Заключение

Нарушения липидного обмена являются важным фактором риска развития и прогрессирования различных ССЗ, в первую очередь ИБС. Своевременная и правильная диагностика и интерпретация изменённого липидного профиля, оценка сопутствующих ФР развития ССЗ являются необходимым условием организации их рациональной профилактики и лечения.

Объектом особого внимания являются больные с ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий. Именно у них необходимо добиться оптимизации липидных параметров, в первую очередь ХС ЛНП и ХС ЛВП. У этих больных не имеет смысла ограничиваться только немедикаментозными мерами терапии, им сразу же необходимо назначить гиполипидемические средства. Препаратами выбора являются статины. Цель терапии – снизить уровень ХС ЛНП $<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл), уровень ТГ $\leq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) и повысить уровень ХС ЛВП $>1,0$ ммоль/л (39 мг/дл) у мужчин и $1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. У больных СД II типа риск развития сосудистых осложнений сопоставим с таковым у больных ИБС, поэтому у них также необходимо проводить активную терапию по коррекции дислипидемии. В этих случаях статины являются препаратами выбора, т.к. они более эффективно снижают частоту различных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими препаратами, хотя в случаях выраженной гипертриглицеридемии и гипоаль-

фалипопротеинемии, препаратами выбора могут быть фибраты.

Важным аспектом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза является выявление лиц с нарушенным обменом липидов без клинических проявлений ИБС. У этих больных для оценки суммарного риска необходимо пользоваться шкалой SCORE.

Женщины в период менопаузы, пожилые люди, больные с метаболическим синдромом и вторичными ГЛП представляют большую группу населения, в которой часто недооценивают необходимость гиполипидемической терапии. Сегодня существуют убедительные данные мно-

гочисленных рандомизированных клинических исследований о необходимости целенаправленного лечения этих категорий населения. Проводя гиполипидемическую терапию, ни в коей мере нельзя забывать о коррекции всех других факторов риска: прекращение курения, оптимизация веса и снижение артериального давления, нормализация уровня глюкозы, регулярное выполнение физических упражнений – всё это обязательные и необходимые компоненты современной терапии, направленной на снижение риска и предупреждение развития ССЗ, которые и нашли отражение в Российских рекомендациях III пересмотра [8].

Литература

1. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; 5 (6): 324-328.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР: Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(5): 58-63.
3. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование «Фарватер». Аторвастатин в дозах 10-20 мг/сут. При лечении больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией: влияние на липиды, уровни С-реактивного белка и фибриногена. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (6): 37-45.
4. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетролу «Исследование двух столиц». Фарматека 2006; №8: 65-70.
5. Neaton J.D., Kuller L.H., Wentworth D. et al. Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years. Am Heart J 1984; 108: 759-769.
6. Schrott H.G., Bittner V., Vittinghoff E., et al. Adherence to the National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). JAMA 1997; 277: 1281-1286.
7. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. On behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease(PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-1630.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации III пересмотр 2007. Разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов Секция атеросклероза Москва 2007 Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; №6, Приложение 3.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.В. Шалаев, Л.В. Кремнева

Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН

Сегодня уже не существует сомнений, что эффективность антитромбоцитарных вмешательств в лечении и профилактике ИБС может быть существенно увеличена за счёт одновременного с аспирином применения антитромбоцитарного препарата с альтернативным механизмом подавления тромбоцитов – клопидогрела. Клопидогрел – антитромбоцитарный препарат из группы тиенопиридинов, механизм действия которого связан с блокадой специфического субтипа рецепторов к АДФ (P2Y₁₂), располагающихся на тромбоцитарных мембранах. Подход к антитромбоцитарной терапии, предусматривающий одновременное применение двух антитромбоцитарных средств с различными механизмами подавления тромбоцитов, доказал свои преимущества (по отношению к применению одного аспирина) в весьма многочисленных сферах кардиологической практики. Однако в ряде ситуаций, как показали завершённые исследования, комбинированная антитромбоцитарная терапия не обеспечивает дополнительных преимуществ, повышая при этом геморрагические риски/

Острый коронарный синдром (ОКС) (инфаркт миокарда – ИМ) с подъёмами сегмента ST. В настоящее время мы располагаем результатами 2-х исследований, оценивавших эффективность и безопасность комбинированной антитромбоцитарной терапии в лечении ИМ с подъёмами ST – COMMIT/CCS-2 и CLARITY-TIMI 28 [1, 2]. Масштабность, разнообразие больных и используемых стратегий лечения – обстоятельства, позволяющие получить достаточно полные представления о позициях комбинированной антитромбоцитарной терапии в терапии ОКС (ИМ) с подъёмами сегмента ST.

COMMIT/CCS-2, безусловно, следует отнести к крупнейшим за последние годы исследованиям в

области фармакотерапии ИМ. 45852 больных с левым приступом, подозрительным в отношении ИМ, были включены в исследование. Практически 1/3 из них были в возрасте 70 лет и старше. 50% больных получили тромболитические средства, главным образом урокиназу. 22891 пациент был рандомизирован в группу больных, получавших только аспирин, 22961 – аспирин и клопидогрел одновременно. Нагрузочную дозу клопидогрела не использовали, его назначали в обычной дозе – 75 мг. Клопидогрел назначали до дня выписки больных, но не более 4-х недель. При этом средняя продолжительность лечения клопидогрелом составила 16 дней. Инвазивная активность была низкой: лишь у 3% больных в период наблюдения выполнялись чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Для сравнения 2-х стратегий антитромбоцитарной терапии использовали 2 первичных критерия. Первый (кумулятивный) включал наступление смерти вследствие любых причин или нефатального рецидива ИМ, или инсульта в период активного лечения. Второй – наступление смерти вследствие любых причин.

Важнейшим результатом COMMIT/CCS-2 являлась демонстрация преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии по влиянию на выживаемость больных ИМ. При этом абсолютное снижение риска смерти в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии составило 0,6%, относительное – 7% (p=0,03). Совокупный риск других сердечно-сосудистых событий (смертей или нефатальных рецидивов ИМ, или инсультов) был также достоверно меньшим (на 9%; p=0,002) и был преимущественно обусловлен снижением частоты смертей и нефатальных рецидивов ИМ. Следует подчеркнуть, что снижение относительного риска сердечно-

сосудистых осложнений в пользу комбинированной антитромбоцитарной терапии произошло уже в первые сутки лечения. При этом польза от назначения одновременно 2-х антитромбоцитарных средств отмечалась как среди больных ИМ, получавших тромболитическую терапию, так и не получавших. Частота всех случаев кровотечений была невысокой в обеих группах и составила 0,58 и 0,54%, соответственно в группах комбинированной терапии и одного аспирина.

Масштабы COMMIT/CCS-2 позволили получить ответ на главный вопрос: «*Имеются ли преимущества у комбинированной антитромбоцитарной терапии перед применением одного аспирина по влиянию на выживаемость больных ИМ?*» В то же время, оно не ставило задачи «расшифровать» механизмы, обеспечивавшие дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. С этих позиций крайне интересны результаты другого исследования – CLARITY-TIMI 28. Всего в исследование был включен 3491 больной в возрасте до 75 лет с признаками острого ИМ. Лечение клопидогрелом начинали с нагрузочной дозы 300 мг. Практически всем больным (99,7%) проводилась тромболитическая терапия различными фибринолитическими средствами – тенектеплазой, ретеплазой, альтеплазой, стрептокиназой. В 80% случаев больные получали ингибиторы тромбина. Клопидогрел назначали до дня проведения коронарной ангиографии (КАГ), либо завершения госпитального лечения, но не более 8 дней. Первичным критерием оценки сравниваемых стратегий антитромбоцитарной терапии был кумулятивный показатель, включавший сохранение окклюзии (уровень кровотока TIMI 0-1) инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), наступление смерти от любых причин или развитие нефатальных рецидивов ИМ до проведения КАГ.

Риск развития первичной «конечной точки» оказался на 36% меньшим среди больных, получавших комбинацию двух антитромбоцитарных средств, – у 15% против 21,7% больных (абсолютное снижение риска составило 6,7%; $p < 0,001$). Среди больных, получавших комбинацию аспирина и клопидогрела, частота сохраняющей окклюзии ИСКА оказалась на 41% ($p < 0,001$) меньшей по отношению к больным, получавшим только ас-

пирин. Таким образом, протективные эффекты комбинированной антитромбоцитарной терапии были ассоциированы с сохранением более полного кровотока в ИСКА через 48-192 часа (в среднем через 3,5 дня) со времени рандомизации больных в данное исследование и, очевидно, были обусловлены более эффективной профилактикой ретромбозов. Преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии не зависели от специфичности использовавшегося тромболитика, применения ингибиторов тромбина. Комбинация двух антитромбоцитарных средств соотносилась с существенным улучшением 30-дневного прогноза больных ИМ: частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатальных рецидивов ИМ, развития ишемии с потребностью в экстренной реваскуляризации (вторичная «конечная точка») на протяжении 30-дневного наблюдения была на 20% ($p = 0,03$) меньшей в сравнении с больными, получавшими только аспирин. Важно подчеркнуть, что, как и в исследовании COMMIT/CCS-2, клопидогрел не оказывал существенного влияния на риск геморрагических осложнений.

Результаты вышеуказанных исследований, безусловно, следует отнести к наиболее значительным достижениям последнего времени в лечении ИМ. Две основные позиции определяют справедливость данного положения: во-первых, применение комбинации двух антитромбоцитарных средств сопровождалось дополнительным (по отношению к «обычному лечению») снижением смертности больных ИМ; во-вторых, со времён APRICOT, завершённого в 1993 г., не было столь существенного прогресса в поддержании более лучшей проходимости ИСКА у больных ИМ, получающих тромболитическую терапию.

ОКС без стойких подъёмов сегмента ST. В хронологическом аспекте полноценное клиническое воплощение идея о превосходстве комбинированной антитромбоцитарной терапии по отношению к применению одного аспирина в лечении обострений ИБС впервые получила в исследовании CURE [3]. Около 12,5 тысяч больных ОКС без подъёмов ST были включены в это исследование. Половина из них получали (в зависимости от сложившейся практики в конкретных медицинских центрах) аспирин 75-325 мг/день, вторая полови-

на – одновременно с аспирином клопидогрел 75 мг/день. Подобное лечение продолжали от 3-х до 12 месяцев (в среднем около 9 месяцев). Назначение клопидогрела начинали с нагрузочной дозы, которая составляла 300 мг. Нагрузочная доза клопидогрела имела чрезвычайно существенное значение для быстрой реализации клинического эффекта: уже спустя 2-4 часа после её назначения частота сердечно-сосудистых событий становилась меньшей в сравнении с больными, получавшими только аспирин. Вероятность наступления смерти, развития ИМ, мозговых инсультов, эпизодов выраженной ишемии к концу 1-х суток лечения оказалась на 34% ($p < 0,003$) меньшей в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии. К концу первого месяца относительный риск сердечно-сосудистых смертей, ИМ, инсультов был на 21% ($p = 0,003$), а в период от одного месяца до года – на 18% ($p = 0,009$) меньшим в группе комбинированной терапии по отношению к больным, получавшим только аспирин. В целом к концу 9 месяца лечения частота случаев смерти, либо ИМ, либо мозгового инсульта оказалась на 20% меньшей среди больных, получавших клопидогрел и аспирин одновременно ($p = 0,00009$). Следует подчеркнуть, что преимущества сочетанной антитромбоцитарной терапии не зависели от уровня коронарного риска и проявлялись как среди больных с низким, так и высоким риском.

Назначение одновременно двух активных антитромбоцитарных средств сопровождалось увеличением частоты геморрагических осложнений. Так, частота больших кровотечений составила 3,7% в группе комбинированной терапии и 2,7% в группе аспирина. Относительный риск – 1,38 (1,13-1,67; $p = 0,001$). При этом отмечалась отчётливо выраженная зависимость риска кровотечений от дозы аспирина. Наименьшей частота кровотечений была среди больных, получавших аспирин в суточной дозе менее 100 мг в сутки.

Чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Современное инвазивное лечение немислимо без эффективных антитромбоцитарных (антиагрегационных) вмешательств. Ответ на вопрос об эффективности и безопасности комбинированной антитромбоцитарной терапии при ЧКВ содержится в исследованиях PCI-CURE

и CREDO [4, 5]. В PCI-CURE почти 2,5 тысячам больных в среднем на 10-й день госпитализации в связи с ОКС без подъёмов ST выполнялись ЧКВ. Проведение ЧКВ среди больных, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию, было не только безопасным, но и существенно улучшало исходы ИБС как в первые 30 дней, так и спустя 12 месяцев после интракоронарного вмешательства. Ответ на вопрос: «*Как рано больным, подвергаемым интракоронарным вмешательствам, следует назначить нагрузочную дозу клопидогрела?*» – был одним из важнейших в исследовании CREDO. Около половины больных, включённых в CREDO, имели нестабильную стенокардию. После включения в исследование половине больных за 3-24 часа до выполнения ангиопластики была назначена нагрузочная доза клопидогрела и аспирин. Второй половине назначали только аспирин и нагрузочную дозу плацебо. После ангиопластики больные обеих групп (на это необходимо обратить внимание) в течение последующего месяца получали и аспирин и клопидогрел. Таким образом, анализируя дальнейшие исходы вмешательства, следует помнить, что в первые 28 дней наблюдения больные различались только по одному критерию – назначалась им нагрузочная доза клопидогрела либо нет. Спустя месяц в течение периода до 1 года половина больных продолжали комбинированную антитромбоцитарную терапию, половина получала только аспирин и плацебо.

Годовые результаты CREDO в очередной раз доказали большую эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии – частота смертей, ИМ, инсультов (учитывалось наступление первого из указанных событий) была к концу года на 27% меньше в сравнении с теми больными, которым не назначали нагрузочную дозу клопидогрела и применяли его только в течение 1 месяца после ангиопластики. Среднее время, прошедшее от приёма нагрузочной дозы клопидогрела, составило около 10 часов. Только за счёт нагрузочной дозы (больные контрольной группы также получали клопидогрел после ангиопластики в течение последующих 28 дней) удалось на 19% снизить риск смертей, ИМ, выполнения повторных реваскуляризации, однако этот результат

не был статистически значимым. Более детальный анализ с выделением 2-х групп больных (1 – тех, кому назначили клопидогрел не более, чем за 6 часов, и 2) – тех, кому нагрузочную дозу дали в период 6-24 часов) показал, что протективные свойства клопидогрела становились существенными только в случаях назначения препарата за 6-24 часа до вмешательства. Важно подчеркнуть, что применение нагрузочной дозы клопидогрела на фоне аспирина перед предстоящей ангиопластикой не увеличивало риска кровотечений в сравнении с использованием только аспирина. Данные последующих исследований (ISAR-REACT 2) показали большую эффективность и безопасность назначения клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг, по меньшей мере, за 2 часа до предстоящего ЧКВ [6]. У больных с высоким непосредственным риском осложнений в период интракоронарных вмешательств их целесообразно проводить на фоне внутривенного введения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П2/3а тромбоцитов. При этом, как правило, используются 3 основных препарата этого класса – абциксимаб, эптифибатид, тирофибан.

В 2006 г. впервые было обращено внимание на проблему безопасности стентов, выделяющих антипролиферативные лекарства. По данным ряда регистров (специально проведенных исследований по безопасности таких стентов до настоящего времени не существует) было обращено внимание на некоторое повышение смертности среди больных с имплантированными стентами, содержащими лекарственное покрытие. Очевидно, что этот вопрос требует серьёзных научных исследований, наблюдаемый «ажиотаж» ни в коей мере не будет способствовать адекватному решению проблемы. Тем не менее, проблема безопасности стентов, выделяющих лекарств, акцентировала внимание на потенциальных рисках досрочной отмены клопидогрела после имплантации стентов, содержащих лекарственное покрытие. Результаты регистра PREMIER (2006 г.), показавшего, что досрочная отмена больными рекомендованного приёма производного тиенопиридина после установки стентов, выделяющих лекарства, сопровождается существенным ухудшением выживаемости [7]. В этой связи обновлённые руководства настоятельно ре-

комендуют как минимум 12-месячный приём клопидогрела (при отсутствии высокого риска кровотечений), обращают внимание на потенциальные риски преждевременного прекращения комбинированной антитромбоцитарной терапии [8].

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у стабильных пациентов с высоким риском. Попытку расширить сферы комбинированной антитромбоцитарной терапии на стабильных больных с высоким уровнем сердечно-сосудистого риска, предпринятую в исследовании CHARISMA, в целом следует признать неудачной [9]. В исследование было включено около 16 000 больных с клиническими признаками сердечно-сосудистых заболеваний (случаи подтверждённой коронарной болезни, цереброваскулярного заболевания, заболевания периферических артерий), либо имевших множественные факторы риска ИБС. Половина больных была рандомизирована в группу комбинированной антитромбоцитарной терапии (аспирин 75-162 мг в день и клопидогрел 75 мг в день), половина получала только аспирин в указанном диапазоне суточных доз. Средняя продолжительность наблюдения составила 28 месяцев. Первичный критерий оценки эффективности двух стратегий был композитным и включал развитие ИМ, инсульта, смерти вследствие сердечно-сосудистых причин. Никаких различий в частоте указанных сердечно-сосудистых осложнений между двумя группами больных не выявлено. Отмечалась тенденция к увеличению риска больших кровотечений в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии (относительный риск – 1,25; $p=0,09$). Частота умеренных кровотечений была достоверно большей (относительный риск – 1,62; $p<0,001$). Анализ подгрупп больных, включённых в данное исследование, показал несколько большую эффективность комбинированной терапии у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза, однако этот результат находился на грани статистически значимых различий ($p=0,046$).

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных с мерцательной аритмией. Сравнение эффективности комбинированной антитромбоцитарной терапии по отношению к традиционной терапии непрямыми антикоагулянтами в профилактике тромбэмболических

осложнений у больных мерцательной аритмией была предпринята в исследовании ACTIVE W [10]. «Конечная точка» исследования была комбинированной и включала развитие мозгового инсульта, нецеребральной эмболии, ИМ или смерти вследствие сосудистых причин. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами антикоагулянтной терапии в предупреждении указанных осложнений у больных мерцательной аритмией. Существенных различий в частоте больших кровотечений (2,4% ежегодно в группе антикоагулянтов и 2,2% ежегодно в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии; $p=0,67$) в двух группах больных не было.

Нерешённые проблемы антитромбоцитарных вмешательств у больных ИБС. Несмотря на очевидные доказательства высокой клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и хронической ИБС при проведении ЧКВ, полученные в представленных выше исследованиях (CURE, PCI-CURE, CREDO, ISAR-REACT), неблагоприятные кардиоваскулярные события всё же регистрировались. Среди причин указанной ситуации – резистентность к антитромботическому действию антитромбоцитарных средств. У пациентов с резистентностью к дезагрегантам сохраняется высокий риск внутрисосудистого тромбоза и кардиоваскулярных осложнений. Резистентность к дезагрегантам – актуальная проблема современной кардиологии, которой, к сожалению, уделяется недостаточное внимание.

Общепринятое определение резистентности к дезагрегантам к настоящему времени не сформулировано, отсутствуют чёткие критерии его диагностики, способы лечения слабо разработаны. Сегодня этот термин используют для описания нескольких явлений: клинического феномена – неспособности дезагрегантов предотвращать атеротромботические события и лабораторного – подавлять функцию тромбоцитов до желаемой степени.

К настоящему времени получены некоторые доказательства того, что между сниженной чувствительностью тромбоцитов к дезагрегантам и повышенным риском кардиоваскулярных событий у больных ИБС существует взаимосвязь.

В ходе крупного исследования HOPE установлено, что среди 976 пациентов с высоким риском сосудистых осложнений, принимавших аспирин, лица со значениями $11 - \text{дегидроТхВ2}$ (показатель, позволяющий косвенно судить о функциональной активности тромбоцитов), находившимися в пределах верхнего квартиля, в сравнении с пациентами, имевшими значения указанного показателями в пределах нижнего квартиля, имели в 1,8 раза более высокий риск ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти [11]. Доказательства взаимосвязи клинических исходов у больных ОКС, получавших комбинированную терапию клопидогрелом и аспирином, и перенёсших ЧКВ со стентированием, с лабораторными показателями недостаточного подавления функциональной активности кровяных пластинок получены в исследовании *Cuisset T. и соавт.* (2006 г.) среди пациентов с лабораторными признаками резистентных к клопидогрелу, частота кардиоваскулярных событий была существенно выше. В ходе проспективного исследования *Gum P.A. и соавт.* обнаружено, что среди 326 больных, получавших дезагреганты, 5% пациентов имели низкую чувствительность к аспирину (по результатам оптической агрегометрии тромбоцитов); среди этих лиц риск смерти, ИМ и инсульта на протяжении 2-х летнего наблюдения был в 3 раза выше [12]. Оценка взаимосвязи между чувствительностью тромбоцитов к дезагрегантам и риском кардиоваскулярных событий у больных ОКС представлена в исследовании *Matetzky S. и соавт.* [13]. Больных ИМ с подъёмами сегмента ST, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию и перенёсших вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ, либо операция коронарного шунтирования), по степени снижения АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов к 6 дню терапии разделили на квартили. Частота сердечно-сосудистых событий на протяжении последующих 6 месяцев наблюдения была максимальной (40%) среди пациентов, резистентных к клопидогрелу (1 квартиль) и минимальной (0%) в третьей и четвёртой квартилях ($p=0,007$). Аналогичные данные приводят *Muller I. и соавт.* [14]. У больных ИБС, перенёсших коронарную реваскуляризацию, частота подострых тромбо-

зов стента была существенно выше в группе лиц с низкой чувствительностью к клопидогрелу.

Среди причин вариабельности антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. Клинические факторы резистентности к дезагрегантам включают низкую приверженность больных лечению, нарушения абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте (характерно для аспирина в виде таблеток с защитным покрытием), период обострения ИБС (в связи с повышенным содержанием в крови агонистов агрегации тромбоцитов и высокой активностью реакций воспаления) и декомпенсации сердечной недостаточности, множественные факторы сердечно-сосудистого риска (гиперлипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет), конкурентные взаимодействия данных препаратов с другими лекарственными средствами (нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, статины).

В связи с возможностью негативного взаимодействия ИАПФ с аспирином Международной группой по изучению ИАПФ был предпринят мета-анализ 6 крупных длительных рандомизированных исследований, включавший 22000 больных. Установлено, что применение ИАПФ у пациентов, получающих аспирин, снижает риск основных сердечно-сосудистых событий на 20%, а среди не получающих аспирин – на 29% ($p=0,07$) [15]. Исходя из результатов мета-анализа, всем больным высокого риска рекомендуют совместный прием ИАПФ и аспирина.

Основанием для утверждения возможности взаимодействия некоторых статинов (аторвастатин, симвастатин) с клопидогрелом послужили данные о том, что статины, ингибируя CYP 3A4, способны уменьшать превращение клопидогрела в его активные формы. С целью оценки влияния клопидогрела на эффективность статинов предпринят ретроспективный анализ исследования CREDO [16]. Установлено, что статины, метаболизм которых как связан с CYP 3A4, так и не имеет к нему отношения, не оказывают влияния на клиническую эффективность клопидогрела.

Вариабельность антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов может быть связана с кле-

точными и генетическими факторами. Клеточные факторы, обуславливающие сниженную чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам, включают недостаточное подавление дезагрегантами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), повышенную экспрессию в тромбоцитах ЦОГ-2, образование 8-изопростагландина F₂, активацию тромбоцитов через альтернативные пути, повышенную активность воспалительных реакций. Генетические факторы вариабельности антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов могут быть обусловлены H2 гаплотипом P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, полиморфизмом генов ЦОГ-1, гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда.

Методы преодоления резистентности к дезагрегантам находятся на стадии разработки. Считают, что в первую очередь следует обращать внимание на клинические причины резистентности к дезагрегантам: приверженность пациентов лечению, контроль за приёмом препаратов, коррекцию факторов риска ИБС, отмену нестероидных противовоспалительных средств. Для преодоления резистентности к дезагрегантам изучается клиническая эффективность и безопасность высоких нагрузочных доз клопидогрела (на фоне лечения аспирином). Показано, что у больных, перенёвших ЧКВ со стентированием, нагрузочная доза клопидогрела 600 мг по отношению к дозе 300 мг снижает количество пациентов, резистентных к препарату с 25 до 17% (недостаточно) и с 55 до 13% ($p=0,003$) при оценке активности тромбоцитов по экспрессии гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и P-селектина соответственно [17]. Для оценки эффективности различных нагрузочных доз клопидогрела было предпринято исследование ARMYDA-2 [18]. Клопидогрел (на фоне приёма аспирина) назначали за 4-8 часов до ЧКВ в нагрузочной дозе 300 и 600 мг. При использовании более высокой нагрузочной дозы клопидогрела кумулятивная частота смертей, ИМ и повторных реваскуляризаций за 30 дней наблюдения была достоверно меньше (12 и 4% соответственно; $p=0,041$), так же, как и риска развития ИМ в связи с ЧКВ (снижение частоты случаев на 50%).

Для повышения эффективности антитромботического лечения и преодоления резистентности

к антитромбоцитарным препаратам разрабатываются и проходят клиническую апробацию дезагреганты с иным механизмом действия: прасугрел (группа тиенопиридинов), нетиенопиридиновые блокаторы рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов для внутривенного введения (кангрелор) и перорального приёма (AZD 6140).

Заключение

Таким образом, проведённые контролируемые исследования позволяют сегодня достаточно чётко определить сферы применения комбинированной антитромбоцитарной терапии (аспирин в сочетании с клопидогрелом) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Прежде всего, это больные с очень высоким уровнем сердечно-сосудистого риска – ИМ с подъёмами сегмента ST, ИМ без подъёмов сегмента ST, нестабильная стенокардия, ЧКВ при обострениях ИБС и стабильной коронарной болезни сердца. При всех вышеуказанных состояниях определена оп-

тимальная временная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. В то же время сегодня отсутствуют основания к применению комбинации аспирина и клопидогрела для профилактики атеротромботических осложнений у стабильных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лиц с множественными факторами риска, а также с целью предупреждения тромбэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией, не имеющих противопоказаний к непрямому антикоагулянтам. Одна из существенных проблем применения антитромбоцитарной терапии у больных ИБС заключается в развитии резистентности к указанным средствам. Более глубокий анализ причин и механизмов низкой чувствительности к дезагрегантам, разработка стандартизованных лабораторных методов их диагностики, внедрение в клиническую практику новых антитромбоцитарных средств и их комбинаций, вероятно, позволят повысить эффективность проводимых вмешательств в лечении и профилактике ИБС.

Литература

1. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–1621.
2. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–1189.
3. 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.
4. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
5. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann III J.T. et al. for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
6. Kastrati A., Mehilli J., Neumann F.-J., et al. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538.
7. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C., et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the PREMIER Registry. *Circulation* 2006; 113: 2803–2809.
8. 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. *JACC* 2008; 51: 172–209.

9. *Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., et al.* Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
10. 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.
11. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., et al.* Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-1655.
12. *Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al.* A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961-965.
13. *Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-3175.
14. *Muller I., Besta F., Schulz C., et al.* Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-887.
15. *Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M., et al.* Effects of long-term treatment with angiotensin-convertingenzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-1043.
16. *Saw J., Steinhubl S.R., Berger P.B., et al.* Lack of adverse clopidogrel atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-924.
17. *Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardob E., et al.* High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *European Heart Journal* 2004; 25: 1903-1910.
18. *Patti G., Colonna G., Pasceri V., et al.* Randomized Trial of High Loading Dose of Clopidogrel for Reduction of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients Undergoing Coronary Intervention Results From the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава

Для профилактики тромбозов и эмболий многие больные вынуждены длительно (часто пожизненно) использовать антикоагулянты. Среди них, прежде всего, лица с механическими протезами клапанов сердца, фибрилляцией предсердий, свежим тромбом в левом желудочке после инфаркта миокарда, перенёвшие венозный тромбоз или лёгочную эмболию, а также больные с некоторыми вариантами тромбофилий (например, антифосфолипидным синдромом). Очевидно, для многолетнего лечения необходимы таблетированные препараты, поскольку продлённое парентеральное введение лекарственных средств, хотя и возможно, сопряжено с серьёзными трудностями и для массового применения не подходит. В настоящее время среди антикоагулянтов для приёма внутрь используются только препараты, блокирующие в печени синтез факторов свёртывания крови, зависимых от витамина К (антикоагулянты непрямого действия – АНД). Однако недостатки препаратов этой группы общеизвестны: узкое терапевтическое окно, взаимодействие со многими пищевыми продуктами и лекарственными веществами, зависимость эффекта от наличия интеркуррентных заболеваний, трудно предсказуемый индивидуальный ответ на лечение и связанная с этим необходимость коагулологического контроля (достаточно частого определения Международного Нормализованного Отношения – МНО). Кроме того, действие АНД наступает медленно и сохраняется достаточно долго после отмены. Всё это создаёт серьёзные проблемы в ситуациях, когда необходимо управляемое, быстро устранимое воздействие на процессы тромбообразования. К одной из таких ситуаций относится хирургическое вмешательство. Очевидно, что при выполнении процедур, сопряжённых с нарушением целос-

тности тканей, на фоне выраженного угнетения процессов свёртывания крови ожидается как увеличение кровопотери, так и риска возникновения достаточно тяжёлых кровотечений.

В настоящее время наилучшие подходы к применению антитромботических препаратов перед операцией в случаях, когда больной получает АНД, не ясны. Специально спланированные контролируемые клинические исследования, как правило, отсутствуют, а предложения экспертов в основном опираются на факты, полученные при наблюдении за результатами применения различных подходов к ведению подобных больных. Ниже будут приведены рекомендации наиболее авторитетных экспертных групп, посвящённые этой проблеме.

Общие подходы. В целом отмечают, что выбор подхода к ведению конкретного больного должен основываться на соотношении риска тромбозов и эмболий при временном снижении дозы или прекращении использования антикоагулянтов с одной стороны и риске кровотечения во время операции с другой (табл. 1 и 2).

Вместе с тем данные о риске тромботических осложнений при прекращении применения АНД перед операцией противоречивы [1]. При этом обычно приводят сведения об их частоте за достаточно продолжительное время (табл. 1) [2]. Очевидно, что опасность тромбозов и эмболий в те несколько дней, когда больной не получает АНД до операции или происходит подбор дозы препарата после вмешательства, намного ниже. Однако с другой стороны нельзя не учитывать, что многие обстоятельства, связанные с хирургическим вмешательством, могут способствовать тромбообразованию (иммобилизация, дегидратация, инфекционные осложнения и другие). Кро-

Таблица 1

Риск тромбозов и эмболий при прекращении использования антикоагулянтов непрямого действия [2]

Высокий (артериальные тромбозы и эмболии >10% в год, венозные >10% в месяц)	Фибрилляция предсердий: - инсульт или ПНМК в ближайшие 3 месяца, - величина индекса CHADS ₂ 5-6 баллов*, - ревматический порок сердца.
	Механические протезы клапанов сердца: - любой шариковый/каркасный протез, - любой протез в митральной позиции.
	Венозные тромбозы или лёгочная эмболия: - венозные тромбозы или лёгочная эмболия в ближайшие 3 месяца, - активный рак, - тяжёлая тромбофилия (дефицит протеинов C, S или антитромбина, а также множественные нарушения).
Промежуточный (артериальные тромбозы и эмболии 5-10% в год, венозные 2-10% в месяц)	Фибрилляция предсердий: - величина индекса CHADS ₂ 2-4 балла*.
	Механические протезы клапанов сердца: - двустворчатый протез в аортальной позиции в сочетании с серьёзными факторами риска**.
	Венозные тромбозы или лёгочная эмболия: - венозные тромбозы или лёгочная эмболия в ближайшие 3-6 месяцев.
Низкий (артериальные тромбозы и эмболии <5% в год, венозные <2% в месяц)	Фибрилляция предсердий: - величина индекса CHADS ₂ 0-1 балла*.
	Механические протезы клапанов сердца: - двустворчатый протез в аортальной позиции при отсутствии серьёзных факторов риска**.
	Венозные тромбозы или лёгочная эмболия: - венозные тромбозы или лёгочная эмболия более чем 6 месяцев назад.

Примечания. * – учитывается сумма баллов: инсульт или ПНМК в анамнезе (2 балла), возраст ≥75 лет (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), сахарный диабет (1 балл), недавние проявления хронической сердечной недостаточности (1 балл); ** – предшествующие артериальные тромбозы/эмболии, фибрилляция предсердий, диаметр левого предсердия >50 мм, спонтанное контрастирование в левом предсердии, митральный стеноз, фракция выброса левого желудочка ниже 35%, гиперкоагуляция.

ме того, существует гипотетическая вероятность реактивации процессов тромбообразования при прекращении действия АНД, а также повышения вероятности тромбозов в первые несколько дней после возобновления приёма препаратов этой группы (особенно в высоких дозах) из-за снижения уровня антикоагулянтных протеинов С и S до проявления антитромботического действия АНД [3, 4].

Опасность, связанная с утратой профилактического эффекта в период прекращения или

значительного ослабления воздействия АНД – важнейший фактор, влияющий на выбор антитромботического лечения в периоперационный период. При невысоком риске тромботических осложнений, которые стремятся предотвратить с помощью АНД, рекомендуют отменить препараты этой группы, дождаться нормализации МНО и в периоперационный период ограничиться вмешательствами по профилактике венозного тромбоза и лёгочной эмболии, связанных с операцией как таковой (если это необходимо у конкретного

Таблица 2

Риск кровотечений при хирургическом вмешательстве [2]

Высокий (2-4% в ближайшие 2 суток)	Низкий (0-2% в ближайшие 2 суток)
<ul style="list-style-type: none"> - крупные операции на сердце (замена клапанов, коронарное шунтирование) - крупная нейрохирургическая операция - крупная операция по поводу рака (голова и шея, живот, грудная клетка) - крупная ортопедическая операция (замена сустава, ламинэктомия) - крупная урологическая операция (простата, резекция мочевого пузыря) - крупная сосудистая операция - биопсия почки - лечение геморроя - билиарная сфинктерэктомия - эндоскопическая аспирация тонкой иглой - любая крупная операция (длительностью более 45 минут) 	<ul style="list-style-type: none"> - холецистэктомия - грыжесечение - гистерэктомия - коронарная ангиография, чрезкожное коронарное вмешательство, электрофизиологическое исследование - установка кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора - гастроскопия ± биопсия, энтероскопия, билиарное и панкреатическое стентирование без сфинктерэктомии, эндосонография без аспирации - небольшая пластическая операция - небольшая ортопедическая операция, артроскопия - небольшая гинекологическая операция - небольшие стоматологические процедуры (экстракция) - небольшие операции на коже (удаление рака) - небольшие операции на глазах (удаление катаракты)

Таблица 3

Риск возникновения и медикаментозные способы профилактики венозного тромбоза и лёгочной эмболии в хирургии и травматологии [5,6]

Степень риска без профилактики	Успешный способ профилактики
Низкий <ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция у больных <40 лет без дополнительных факторов риска 	Нет необходимости в специальной профилактике; ранняя и «агрессивная» мобилизация.
Умеренный <ul style="list-style-type: none"> • Небольшая операция у больных с дополнительными факторами риска • Операция у больных 40-60 лет без дополнительных факторов риска 	Низкая доза НФГ (5000 МЕ) каждые 8-12 ч, НМГ в дозе ≤3400 МЕ/сут.
Высокий <ul style="list-style-type: none"> • Операция у больных >60 лет или в возрасте 40-60 лет с дополнительными факторами риска (ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, рак, тромбофилии) 	Низкая доза НФГ (5000 МЕ) каждые 8 ч, НМГ в дозе >3400 МЕ/сут, фондапаринукс (абдоминальная хирургия).
Наивысший <ul style="list-style-type: none"> • Операция у больных с многочисленными факторами риска (возраст >40 лет, рак, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе) • Артропластика тазобедренного или коленного суставов, операция при переломе бедра • Крупная травма, повреждение спинного мозга 	НМГ в дозе >3400 МЕ/сут, фондапаринукс (ортопедическая хирургия).

Примечания. МЕ – международные единицы; НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярные гепарины; у отдельных категорий больных могут быть предпочтительны определённые способы профилактики; показания и особенности применения отдельных препаратов НМГ и фондапаринукса приведены в рекомендациях производителей.

больного). Основные показания и медикаментозные способы профилактики венозного тромбоза у хирургических больных представлены в табл. 3 [5, 6]. Если вероятность тромбоза и эмболии, которых

стремятся предотвратить с помощью АНД, достаточно высока, в качестве «мостика» (bridging) до возобновления эффекта препаратов этой группы используют высокую (лечебную) дозу антикоа-

гулянтов для парентерального введения. В этой ситуации накоплен опыт применения нефракционированного гепарина (НФГ) и препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ), которые по сравнению с АНД действуют не столь длительно и более управляемы. Эти лекарственные средства обычно начинают вводить при уменьшении влияния АНД (когда через несколько дней после отмены АНД МНО станет меньше 2). Их продолжают использовать, пока полностью не проявится эффект вновь назначенных после операции АНД (не менее 5 суток после возобновления приёма АНД и не ранее, чем значения МНО будут превышать нижнюю границу терапевтического диапазона два последовательных дня). При этом важно, чтобы во время самой инвазивной процедуры воздействие антикоагулянта было минимальным (но достаточным, чтобы обеспечить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии у больных с повышенным риском этих осложнений). Обычно отмечают, что оперировать можно через 4-6 часов после прекращения внутривенной инфузии НФГ и 12 часов после подкожного введения лечебной дозы НФГ или НМГ (однако у больных с высоким риском геморрагических осложнений могут быть оправданы и большие интервалы от подкожного введения высокой дозы антикоагулянтов – вплоть до 24 часов) [1, 7]. Возобновление парентерального введения препаратов возможно только после того как будет обеспечен стабильный гемостаз.

Предложенные схемы смены препаратов предусматривают применение варфарина, особенности воздействия которого достаточно хорошо установлены.

Рекомендации 7-й согласительной конференции Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии [1].

Предложенные схемы использования варфарина и антикоагулянтов для парентерального введения в периоперационный период представлены в табл. 4. Подчеркивают, что действие высокой (лечебной) дозы НФГ достаточно быстро прекращается после остановки внутривенной инфузии, однако этот подход досрочно сложен и

дорогостоящ, поскольку требует внутривенного введения препарата, достаточно частого контроля активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и, как правило, сопряжён с необходимостью госпитализации. Подкожные инъекции НМГ могут осуществляться без коагулологического контроля в амбулаторных условиях, что позволяет сократить длительность пребывания в стационаре. Отмечают, что накопленные факты не позволяют с уверенностью сопоставить эффективность и безопасность этих двух подходов, однако можно полагать, что НМГ в данной ситуации не менее эффективны, чем НФГ (кроме больных с механическими протезами клапанов сердца – смотри ниже).

Если необходимо ускорить прекращение действия АНД, есть сведения о возможности применения витамина К₁ за 24-48 часов до операции при условии, что больной получает НФГ или НМГ.

Клинические наблюдения и небольшие контролируемые исследования свидетельствуют, что стоматологические процедуры можно выполнять, не отменяя АНД. Для остановки кровотечения рекомендуют промывание ротовой полости транексамовой или эпсилон аминокaproновой кислотой.

Рекомендации Европейского кардиологического общества по ведению больных с поражением клапанов сердца [8].

При выборе подходов к применению антикоагулянтов рекомендуют учитывать риск тромботических осложнений, связанный с типом и позицией механического протеза клапанов сердца, наличием у больного других факторов риска, а также показания для проведения операции. Так, низкой тромбогенностью обладают протезы Carbomedics в аортальной позиции, Medtronic Hall и St Jude Medical; умеренной – протезы Bjork-Shiley и другие двустворчатые; высокой – протезы Lillehei-Kaster, Omniscience и Starr-Edwards. К факторам риска тромбоэмболических осложнений относят митральную, трикуспидальную или лёгочную позиции протеза, предшествующие тромбоэмболии, фибрилляцию предсердий, диаметр левого предсердия более 5 см, спонтанное

Таблица 4

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей по подходам к лечению антикоагулянтами у больных, которым требуются инвазивные вмешательства [1]

Состояние	Подход к ведению больных
Низкий риск тромбоэмболических осложнений*	Прекратить приём варфарина примерно за 4 суток до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. В периоперационный период возможно подкожное введение низкой дозы НФГ (5000 МЕ 2-3 р/сут) или НМГ, если операция сама по себе сопряжена с повышенным риском (венозного) тромбоза. После операции возобновить приём варфарина.
Средний риск тромбоэмболических осложнений	Прекратить приём варфарина примерно за 4 суток до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. За 2 суток до операции начать подкожно вводить профилактическую дозу НФГ (5000 МЕ 2-3 р/сут) или НМГ и продолжить ведение после операции. После операции возобновить варфарин. У некоторых больных можно рекомендовать более высокие дозы НФГ или полную (лечебную) дозу НМГ.
Высокий риск тромбоэмболических осложнений**	Прекратить приём варфарина примерно за 4 суток до операции и дождаться снижения МНО до почти нормальных значений. При снижении МНО (примерно за 2 суток до операции) начать вводить полную (лечебную) дозу НФГ или НМГ. При этом НФГ может использоваться в виде подкожных инъекций (амбулаторно) или внутривенной инфузии (после госпитализации). Внутривенную инфузию НФГ следует прекратить примерно за 5 часов до операции (ожидается, что во время вмешательства антикоагулянтное действие прекратится), подкожные инъекции НФГ или НМГ – за 12-24 часа до операции (ожидается, что во время вмешательства антикоагулянтное действие будет очень слабым или прекратится).
Низкий риск кровотечений	Продолжить варфарин в более низкой дозе и оперировать при значениях МНО 1,3-1,5 (безопасность показана в рандомизированных исследованиях в гинекологической и ортопедической хирургии). Доза варфарина может быть уменьшена за 4-5 суток до операции, применение варфарина можно возобновить после вмешательства. В послеоперационный период возможно применение низкой дозы НФГ (5000 МЕ 2-3 р/сут) или НМГ, если это необходимо для профилактики венозного тромбоза.

Примечания. * – венозный тромбоз или лёгочная эмболия >3 месяцев назад, фибрилляция предсердий без инсульта в анамнезе или других факторов риска артериальных тромбоэмболий, двустворчатый механический протез клапанов сердца в аортальной позиции; ** – например, венозный тромбоз или лёгочная эмболия в ближайшие 3 месяца, механический протез клапанов сердца в митральной позиции или старые модели клапанов (шариковые/каркасные).

контрастирование в левом предсердии по данным ультразвукового исследования, любой митральный стеноз, фракцию выброса левого желудочка <35%, гиперкоагуляцию. С повышенным риском тромбоэмболических осложнений сопряжена операция по поводу рака, а также при наличии инфекционного процесса. У больных с очень высоким риском тромботических осложнений следует избегать перерыва в использовании антикоагулянтов, если это возможно.

При небольших операциях (включая экстракцию зуба), а также в случаях, когда кровотечения легко контролировать, рекомендуют уменьшить МНО до 2,0, не отменяя АНД.

При крупных хирургических вмешательствах, когда прервать применение АНД считают необходимым (с уменьшением МНО ниже 1,5), больных рекомендуется госпитализировать и проводить внутривенную инфузию лечебной дозы НФГ. Её следует прекратить за 6 часов до операции и возобновить через 6-12 часов после вмешательства. Альтернативой может служить подкожное введение НМГ, однако эффективность препаратов этой группы в данной клинической ситуации недостаточно хорошо установлена, особенно у больных с высоким риском тромбоза искусственного клапана сердца. Существуют опасения, что они могут уступать стандартной внутривенной инфузии НФГ.

Если используются НМГ, эксперты подчёркивают важность введения лечебных, а не профилактических доз 2 раза в сутки, необходимость учёта массы тела и, если возможно, мониторингования уровня активности против активированного X фактора свёртывания в крови. В целом, несмотря на скудную доказательную базу для каждой из этих стратегий, комитет экспертов Европейского кардиологического общества отдаёт предпочтение внутривенной инфузии НФГ.

После операции рекомендуют как можно скорее возобновить применение эффективных лечебных доз НФГ или НМГ и продолжать их до тех пор, пока МНО снова не будет находиться в границах терапевтического диапазона (который зависит от типа и позиции протеза, а также наличия других факторов риска тромбоэмболических осложнений).

Отмечают, что при катетеризации сердца в большинстве случаев можно продолжить использование АНД, соответствующим образом изменив их дозу. Так, чрезкожная пункция артерии безопасна, когда МНО не превышает 2,0. Если необходимы более высокие значения МНО, предлагают использовать радиальный доступ. Вместе с тем, при транссептальной катетеризации сердца, прямой пункции левого желудочка, перикардицентезе значения МНО не должны достигать 1,2. В этих случаях на время низких значений МНО требуется применение лечебных доз антикоагулянтов для парентерального введения.

Рекомендации Американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца по ведению больных с поражением клапанов сердца [9].

При низкой вероятности кровотечения во время операции или если ожидаемые последствия кровотечения не опасны, прерывать приём АНД не рекомендуют (например, вмешательства на коже, лечение простого кариеса, катаракты, глаукомы). Однако если кровотечение вероятно или может иметь тяжёлые последствия, приходится менять антитромботическое лечение.

Низкий риск тромбоза механических протезов клапанов сердца имеют больные с двустворчатыми механическими протезами клапанов сердца в

аортальной позиции, когда нет дополнительных факторов риска (фибрилляция предсердий, тромбоэмболии в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ниже 30%, гиперкоагуляция, тромбозные клапаны старых моделей, механические протезы в трикуспидальной позиции или протезирование более одного клапана). В этих случаях рекомендуется прекратить приём варфарина за 48-72 часа до операции (чтобы МНО стало меньше 1,5) и возобновить АНД в ближайшие 24 часа после вмешательства. Применения гепарина для профилактики тромбоза клапанов в этот период обычно не требуется.

У больных с высоким риском тромбоза механических протезов клапанов сердца рекомендуется начать внутривенную инфузию лечебной дозы НФГ, когда МНО станет ниже 2,0 (обычно за 48 часов до операции). Введение гепарина следует прекратить за 4-6 часов до операции, возобновить, как только будет обеспечен стабильный гемостаз, и продолжать, пока МНО на фоне возобновления приёма варфарина не будет находиться в границах терапевтического диапазона. Применение в период субтерапевтических значений МНО подкожного введения терапевтических доз НФГ (15000 МЕ каждые 12 часов) или НМГ (например, эноксапарина 1 мг/кг каждые 12 часов) не исключается, однако эксперты отмечают, что действенность такого подхода недостаточно хорошо установлена и существуют опасения, что НМГ могут уступать по эффективности внутривенной инфузии НФГ.

Чрезкожную катетеризацию сердца предпочтительно выполнять после прекращения приёма варфарина, когда МНО станет ниже 1,5 (обычно через 72 часа). АНД следует возобновить после окончания процедуры. Однако у больных с повышенным риском тромбоза клапанов сердца после снижения МНО меньше 2,0 следует начать вводить гепарин до проявления полного антикоагулянтного действия АНД, применение которых возобновляют после процедуры. Если осуществляется транссептальная пункция сердца или пунктируется левый желудочек, МНО не должно превышать 1,2. Внутривенную инфузию НФГ рекомендуют прекратить за 4-6 часов до вмешательства и возобновить более чем через 4 часа после

удаления интродьюссера из периферического сосуда без введения болуса.

В случаях, когда необходимо быстрое прекращение действия АНД, эксперты Американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца рекомендуют предпочесть введение свежезамороженной плазмы использованию высоких доз витамина К₁. Поскольку применение высоких доз витамина К₂ способствует тромбообразованию, у больных с механическими протезами клапанов сердца использовать этот метод без особых показаний не рекомендуется.

Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества по ведению больных с фибрилляцией предсердий [10].

Отмечают, что у больных с механическими протезами клапанов сердца при необходимости прекратить применение АНД в периоперационный период подходит их замена на НФГ или НМГ. Эксперты полагают, что в остальных случаях при повышенном риске кровотечений во время операции или инвазивной диагностической процедуры, у больных с фибрилляцией предсердий АНД можно отменить на период вплоть

до 1 недели без их замены на гепарин. Однако у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений (особенно при инсульте, проходящем нарушении мозгового кровообращения или других артериальных тромбоэмболиях в анамнезе) или если серия инвазивных вмешательств приводит к прекращению приёма АНД на более длительный срок, могут применяться НФГ или НМГ. При этом отмечается, что эффективность такого подхода неизвестна. В документе привлечено внимание к известным фармакологическим преимуществам НМГ, однако подчеркнуто, что данные об их профилактической эффективности при фибрилляции предсердий основываются в основном на экстраполяции результатов исследований на больных с венозным тромбозом и ограниченном числе исследований по наблюдению за больными.

Рекомендации экспертов Европейского кардиологического общества по применению антикоагулянтов при заболевании сердца [7].

Члены группы экспертов указывают, что инвазивные вмешательства могут быть безопасными при значениях МНО ниже 1,5. Вместе с тем прекращение использования АНД у больных с высоким риском тромбоэмболических осложне-

Таблица 5

Риск тромбоэмболических осложнений при операциях, чрезкожных коронарных вмешательствах, биопсии, стоматологических процедурах [7]

Низкий риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> - Биологические протезы клапанов сердца (>3 месяцев после имплантации). - Пластика митрального клапана (>3 месяцев после вмешательства). - Фибрилляция предсердий без факторов высокого риска¹ или без как минимум одного фактора умеренного риска². - Венозный тромбоз или лёгочная эмболия >3 месяцев. - Нетяжёлая тромбофилия. 	<ul style="list-style-type: none"> - Механические протезы клапанов сердца. - Биологические протезы клапанов сердца (<3 месяцев после имплантации). - Пластика митрального клапана (<3 месяцев после вмешательства). - Венозный тромбоз или лёгочная эмболия в предшествующие 3 месяца. - Тяжёлая тромбофилия³.

Примечания. ¹ – ишемический инсульт, проходящее нарушение мозгового кровообращения или другая артериальная тромбоэмболия в анамнезе, митральный стеноз, механический искусственный клапан сердца; ² – возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка ниже 35%, сахарный диабет; ³ – активный рак, антифосфолипидные антитела, дефицит антитромбина, дефицит протеинов С или S, гомозиготы по фактору V лейдена, мутация протромбина 20210.

Таблица 6

Риск кровотечений при различных операциях и инвазивных процедурах [7]

Низкий риск	Высокий риск
<ul style="list-style-type: none"> - Диагностическая эндоскопия. - Удаление катаракты. - Экстракция зуба/операция в ротовой полости. - Артроцентез. - Операции на коже. - Пластика грыжи. - Операции на мошонке. - Коронарная ангиография. 	<ul style="list-style-type: none"> - Крупная операция в брюшной полости. - Крупное вмешательство на сосудах. - Крупная ортопедическая операция. - Простатэктомия или операция на мочевом пузыре. - Нейрохирургия. - Протезирование клапанов сердца. - Операция коронарного шунтирования. - Крупная торакальная операция. - Крупная операция по поводу рака. - Имплантация искусственного водителя ритма сердца. - Биопсия тканей, не поддающихся прижатию. - Пункция артерий, не поддающихся прижатию.

Таблица 7

Применение низкомолекулярных гепаринов в период отмены антикоагулянтов непрямого действия при различном риске высоком и низком риске тромбоэмболических осложнений и кровотечений в периоперационный период [7]

Низкий риск тромбоэмболических осложнений	Операции с низким риском кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> - Отменить варфарин за 5 суток до процедуры¹. - Использовать стандартную профилактическую дозу НМГ в периоперационный период. - Возобновить АНД в день операции. - Отменить НМГ, когда МНО достигнет терапевтических значений, но не ранее, чем через 5 суток. 	<ul style="list-style-type: none"> - Продолжать АНД, поддерживая МНО в границах терапевтического диапазона.
Высокий риск тромбоэмболических осложнений	Операции с высоким риском кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> - Отменить варфарин за 5 суток до процедуры¹. - Начать вводить терапевтическую дозу НМГ за 3 суток до операции, последнюю дозу ввести за 24 часа до операции. - Возобновить АНД в день операции, возобновить НМГ в 1,2 или на 3 сутки в зависимости от стабильности гемостаза. - Отменить НМГ, когда МНО достигнет терапевтических значений, но не ранее, чем через 5 суток. 	<ul style="list-style-type: none"> - Отменить АНД и применять НМГ так как это описано для больных низкого или высокого риска.

Примечания. АНД – антикоагулянты непрямого действия; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ¹ – для фенпрокумона 7 суток, для аценокумарола 2 суток.

ний может быть неприемлемым, поскольку для возобновления эффекта варфарина требуется как минимум 5 суток. Поэтому если у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений АНД можно отменить в периоперационный период, при высоком риске тромбозов и эмболий во время уменьшения воздействия АНД необхо-

димо дополнительное введение антикоагулянтов с другим механизмом действия. Предложенная схема стратификации риска тромбоэмболических осложнений представлена в табл. 5.

В случаях, когда инвазивное вмешательство сопряжено с невысоким риском кровотечений (табл. 6), изменения дозы АНД не требуется.

Заключение

Однако при операциях с высоким риском кровотечения АНД приходится отменять и в периоперационный период использовать гепарин в стандартных профилактических или лечебных дозах (табл. 7). Эксперты, подготовившие данный документ, отдадут предпочтение НМГ, ссылаясь на большее удобство и данные о безопасности подхода с применением НМГ, полученные в не сравнительных исследованиях, а также сведения о более низкой стоимости периоперационного применения НМГ по сравнению с внутривенной инфузией НФГ [11-15]. Проблемы, связанные с НМГ у больных с механическими протезами клапанов сердца, в данном документе не обсуждаются.

Подчеркнуто, что последняя доза НМГ должна быть введена за 24 часа до операции, однако в отдельных случаях возможно уменьшение этого срока до 12 часов (со следующей инъекцией вечером после операции).

Таким образом, очевидно, что рекомендации по использованию антикоагулянтов непрямого действия при хирургических вмешательствах и других инвазивных процедурах, подготовленные различными группами экспертов, основываются на общих принципах, но зачастую заметно различаются в деталях. Это касается, прежде всего, особенностей стратификации риска, схем перехода с одного препарата на другой, выбора конкретных лекарственных средств. Очевидно, причиной служит недостаток информации о преимуществе того или иного подхода, полученной в специально спланированных контролируемых клинических исследованиях. Тем не менее, до появления новых данных следует придерживаться предложенных алгоритмов, основанных на тщательном анализе накопленных к настоящему времени фактов и отражающих оптимальный с точки зрения современных представлений подход к ведению подобных больных.

Литература

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 204S-233S.
2. Spyropoulos A.C. Bridging of oral anticoagulation therapy for invasive procedures. Curr Hematol Rep 2005; 4: 405-413.
3. Genewein U, Haeberli A, Straub P.W., Beer J.H. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. Br J Haematol 1996; 92: 479-485.
4. Eckman M.H., Beshansky J.R., Durand-Zaleski I., et al. Anticoagulation for noncardiac procedures in patients with prosthetic heart valves: does low risk mean high cost? JAMA 1990; 263: 1513-1521.
5. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S.
6. Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K., et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2006; 25: 101-161.
7. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. Eur Heart J 2007; 28: 880-913.
8. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Task Force on Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; Полный текст доступен на <http://www.escardio.org>.
9. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). JACC 2006; 48: e1-148. Полный текст доступен на <http://www.acc.org>.
10. 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. Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030. Полный текст доступен на <http://www.escardio.org>.

11. *Douketis J.D.* Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108: 3-13.
12. *Douketis J.D., Johnson J.A., Turpie A.G.* Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1319-1326.
13. *Kovacs M.J., Kearon C., Rodger M., et al.* Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-1663.
14. *Jafri S.M.* Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004; 147: 3-15.
15. *Spyropoulos A.C., Frost F.J., Hurley J.S., Roberts M.* Costs and clinical outcomes associated with low-molecular weight heparin vs. unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest* 2004; 125:1642-1650.

НОВОЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ЛЁГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ У НЕХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава

Зачем проводить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии?

Многие больные, госпитализированные с нехирургическими заболеваниями, имеют факторы риска возникновения венозного тромбоза и лёгочной эмболии (табл. 1). Это обуславливает высокую частоту возникновения подобных осложнений, которая у отдельных категорий больных может оказаться очень высокой (табл. 2) [1-4]. Отмечено, что более половины клинически выраженных случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоемболии лёгочной артерии (ТЭЛА) и до 80% смертей от ТЭЛА возникает у нехирургических больных [5-12]. ТЭЛА является ведущей причиной внезапной смерти нехирургических больных в стационаре, причем во многих случаях диагноз становится очевидным только при аутопсии [8, 11, 13, 14]. Последствия венозного тромбоза и лёгочной эмболии помимо угрозы смерти от ТЭЛА они включают инвалидизирующие проявления хронической лёгочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и необходимость длительного применения высоких доз антикоагулянтов, что не всегда возможно, не во всех случаях эффективно и сопряжено с опасностью геморрагических осложнений [15-19]. Очевидно, что избежать всех этих последствий можно, если не допустить возникновения венозного тромбоза и лёгочной эмболии.

Как предотвратить венозный тромбоз и лёгочную эмболию?

Не исключено, что определённую пользу могут приносить антиагреганты (аспирин). Однако их роль в профилактике венозного тромбоза у нехирургических больных почти не изучена. Так, при объединении результатов 8 контролируемых исследований, включавших в совокупности всего

527 больных высокого риска, частота ТГВ при использовании антиагрегантов достоверно уменьшилась с 23 до 15%, что соответствует снижению риска на 35% [20]. Аналогичная тенденция отмечена в 9 исследованиях (555 больных) для случаев ТЭЛА (2,9 и 1,1%, соответственно). Одновременно существуют более эффективные и хорошо изученные способы профилактики. По этим причинам в настоящее время общепринятой является точка зрения, что антиагреганты в качестве единственного средства профилактики венозного тромбоза применять не следует [15, 16].

Наиболее действенный способ профилактики венозного тромбоза и лёгочной эмболии – парентеральное введение антикоагулянтов прямого действия. Их эффективность и безопасность достаточно хорошо охарактеризована в контролируемых клинических исследованиях. Наиболее крупный массив данных получен в последние годы в трёх двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS, которые не только подтвердили высокую профилактическую эффективность и приемлемую безопасность парентеральных антикоагулянтов, но и способствовали лучшему пониманию того, кому конкретно показана профилактика (табл. 3) [4, 21, 22]. Несмотря на некоторые различия в контингентах изученных больных, методах выявления венозного тромбоза, длительности наблюдения и подходах к учету неблагоприятных исходов (конечных точек), результаты этих исследований оказались похожи – подкожное введение профилактических доз антикоагулянтов прямого действия способствовало достоверному снижению риска венозного тромбоза и лёгочной эмболии примерно наполовину (рис. 1). Важно, что применение достаточно низких (профилактических) доз антикоагулянтов прямого действия не приводило к увеличению частоты крупных кровотече-

Таблица 1

Основные факторы риска венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных

• Паралич или парез нижних конечностей
• Заболевания лёгких с дыхательной недостаточностью (особенно при необходимости искусственной вентиляции лёгких)
• Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)
• Артрит суставов нижних конечностей
• Воспалительное заболевание толстого кишечника
• Постельный режим или выраженное ограничение подвижности
• Активный рак (мозга, аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, лёгких, простаты, почек)
• Лечение рака (гормональные препараты, химиотерапия, рентгенотерапия)
• Венозный тромбоз и тромбоз эмболия лёгочной артерии в анамнезе
• Врождённые или приобретённые тромбофилии
• Возраст >40 лет (с увеличением риск растёт; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
• Острая инфекция (включая сепсис)
• Эстроген-содержащие оральные контрацептивы или гормональная заместительная терапия
• Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
• Нефротический синдром
• Миелопролиферативные заболевания (лейкоз, полицитемия, тромбоцитоз)
• Антифосфолипидный синдром
• Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
• Тяжёлая гипергомоцистеинемия
• Иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином
• Ожирение
• Варикозное расширение вен нижних конечностей
• Постоянный катетер в центральной вене
• Беременность и послеродовой период (до 6 недель)

Таблица 2

Частота выявления тромбоза глубоких вен нижних конечностей у больных с нехирургическими заболеваниями

Заболевание	Частота тромбоза глубоких вен
• Все нехирургические больные	10-26%
• Недавний инсульт	11-75%
• Недавний инфаркт миокарда	17-34%
• Застойная сердечная недостаточность	20-40%
• Нехирургические больные в блоке интенсивной терапии	29-44%

Таблица 3

Современные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по профилактике венозного тромбоза и тромбоэмболии лёгочной артерии у госпитализированных терапевтических больных

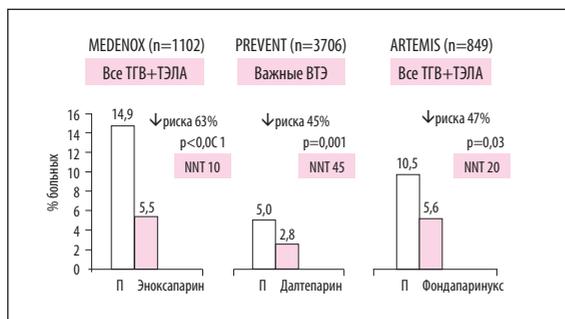
Исследование	MEDENOX [20]	PREVENT [41]	ARTEMIS [42]
Число больных	1102	3706	849
Возраст	>40 лет (в среднем 73)	≥40 лет (в среднем 68)	≥60 лет (в среднем 75)
Причина госпитализации	<ul style="list-style-type: none"> – ХСН III-IV ФК по NYHA (34%) – острая дыхательная недостаточность без необходимости в ИВЛ (53%) – острая инфекция без септического шока + дополнительный фактор риска (53%) – острое ревматологическое заболевание + дополнительный фактор риска (9%) – воспаление толстого кишечника + дополнительный фактор риска (0,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> – ХСН III-IV ФК по NYHA (52%) – острая дыхательная недостаточность без необходимости в ИВЛ (30%) – острая инфекция без септического шока + дополнительный фактор риска (36%) – острое ревматологическое заболевание + дополнительный фактор риска (11%) – воспаление толстого кишечника + дополнительный фактор риска (0,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> – ХСН III-IV ФК по NYHA (25%) – острое заболевание лёгких (20%) – острая инфекция или воспаление (артрит, коллагеноз, воспаление толстого кишечника) (25%) – сочетание причин (30%)
Длительность постельного режима до начала профилактики	≤3 сут	≤3 сут	≤2 сут (ожидаемая длительность постельного режима не менее 4 сут)
Риск ТГВ и ТЭЛА	Умеренный и высокий	Умеренный	Умеренный
Вмешательство	Эноксапарин 40 мг (4000 МЕ) подкожно 1 раз/сут*	Далтепарин 5000 МЕ подкожно 1 раз/сут	Фондапаринукс 2,5 мг подкожно 1 раз/сут
Длительность лечения	6-14 (медиана 7) сут	14 сут	6-14 (медиана 7) сут
Способ выявления ТГВ	Билатеральная венография, при невозможности дуплексная ультрасонография (17%) на 6-14 сут или ранее при подозрительных симптомах	Компрессионная ультрасонография на 21-е сут	Билатеральная венография ≤1 сут после последней дозы исследуемых препаратов или ранее при подозрительных симптомах
Первичная конечная точка	Все ТГВ + симптоматическая ТЭЛА до 14-х сут	Симптоматический ТГВ + симптоматическая ТЭЛА + асимптомный проксимальный ТГВ + внезапная смерть до 21-х сут	Все ТГВ + симптоматическая ТЭЛА до 15-х сут
Частота ТГВ и ТЭЛА в группе плацебо	14,9%	5,0%	10,5%
Снижение риска в группе вмешательства	63,0% (p<0,001)	45,0% (p=0,0015)	46,7% (p=0,029)

Продолжение таблицы 3

Исследование	MEDENOX [20]	PREVENT [41]	ARTEMIS [42]
Достоверный эффект в подгруппах больных	Тяжёлая ХСН, острое заболевание лёгких, острая инфекция	Острые состояния за исключением ХСН и острой дыхательной недостаточности	Тяжёлая ХСН, острое заболевание лёгких, острая инфекция, воспалительное заболевание, более одной причины для госпитализации**
Частота крупных кровотечений в группе вмешательства и плацебо***	1,7 и 1,1%	0,49 и 0,16%	0,2 и 0,2%

Примечания. ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии; ХСН – хроническая (застойная) сердечная недостаточность; ФК по NYHA – функциональных класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; * – эноксапарин в дозе 20 мг подкожно 1 раз/сут оказался неэффективным; ** – нет данных о достоверности воздействия вмешательства; *** – во всех исследованиях различия не достоверны.

Профилактика венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных. Результаты исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS



Примечания. ВТЭ – венозные тромбозэмболические события (венозный тромбоз и/или легочная эмболия); П – плацебо; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; NNT – число больных, которым надо проводить профилактику для предотвращения одного случая венозного тромбоза или лёгочной эмболии.

ний. При этом, поскольку прямого сопоставления лекарственных средств не проводилось, судить о том, какой из изученных препаратов эффективнее и безопаснее, нельзя. Однако очевидно, что эноксапарин был изучен на терапевтических больных с наиболее высоким риском венозного тромбоза. У этой категории больных он обеспечивал выра-

женное снижения риска венозного тромбоза и лёгочной эмболии (на 63%) и для предотвращения одного осложнения было достаточно пролечить всего 10 больных.

Вместе с тем, в данных исследованиях основная польза от профилактики заключалась в предотвращении бессимптомного венозного тромбоза, который выявляли с помощью флебографии или ультрасонографии. Чтобы выяснить, как влияет профилактика на достаточно редкие события – ТГВ с клиническими проявлениями и ТЭЛА – потребовалось объединить 9 контролируемых исследований, включавших в совокупности 19958 больных [23]. Профилактика антикоагулянтами способствовала достоверному уменьшению риска клинически выраженной лёгочной эмболии на 57%, смертельной лёгочной эмболии на 62% (табл. 4). Риск выявления клинически выраженного тромбоза глубоких вен ног также уменьшился на 53%, однако это различие находилось на границе статистической значимости. Хотя на фоне введения профилактических доз антикоагулянтов отмечалась тенденция к увеличению частоты крупных кровотечений с 0,44 до 0,58%, в абсолютном выражении она была невысока, и различие между группами не достигало статистической значимости.

Таким образом, существуют убедительные свидетельства возможности заметно снизить

Таблица 4

Эффективность и безопасность антикоагулянтов прямого действия в профилактике венозного тромбоза и лёгочной эмболии: мета-анализ 9 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 19958 больных [13]

События во время профилактики	Контроль	Профилактика	Δ риска	95% ДИ
Любая ТЭЛА	0,49%	0,20%	↓ 57%	29-74
Смертельная ТЭЛА	0,39%	0,14%	↓ 62%	31-79
ТГВ с симптомами	0,81%	0,38%	↓ 53%	0-78
Общая смертность	4,5%	4,3%	↓ 3%	-23 - +19
Крупные кровотечения	0,44%	0,58%	↑ 36%	-27 - +137

ПРИМЕЧАНИЯ. ДИ – доверительный интервал; ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; профилактика – группы больных, получавших профилактические дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса.

риск венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных с помощью подкожного введения антикоагулянтов прямого действия. Доказательства были получены в многочисленных контролируемых клинических испытаниях, выполненных с использованием нефракционированного гепарина (5000 МЕ 3 раза/сут), далтепарина (5000 МЕ 1 раз/сут), фондапаринукса (2,5 мг 1 раз/сут) и эноксапарина (40 мг 1 раз/сут). Очевидно, данное вмешательство достаточно безопасно, однако надо учитывать, что больных с повышенной опасностью кровотечений и выраженным нарушением функции почек в проведённые клинические исследования не включали. Поэтому при серьёзной угрозе кровотечения решение о возможности использования антикоагулянтов должно приниматься индивидуально, с учётом ожидаемой пользы и возможного риска.

Кому следует проводить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии?

Результаты современных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS указывают, что профилактика приносит пользу больным, госпитализированным с острым терапевтическим заболеванием, которое само по себе достаточно часто приводит к возникновению венозного тромбоза, а также лицам с сочетанием не столь угрожаемого заболевания хотя бы с одним дополнительным фактором риска. Согласно накопленным фактам

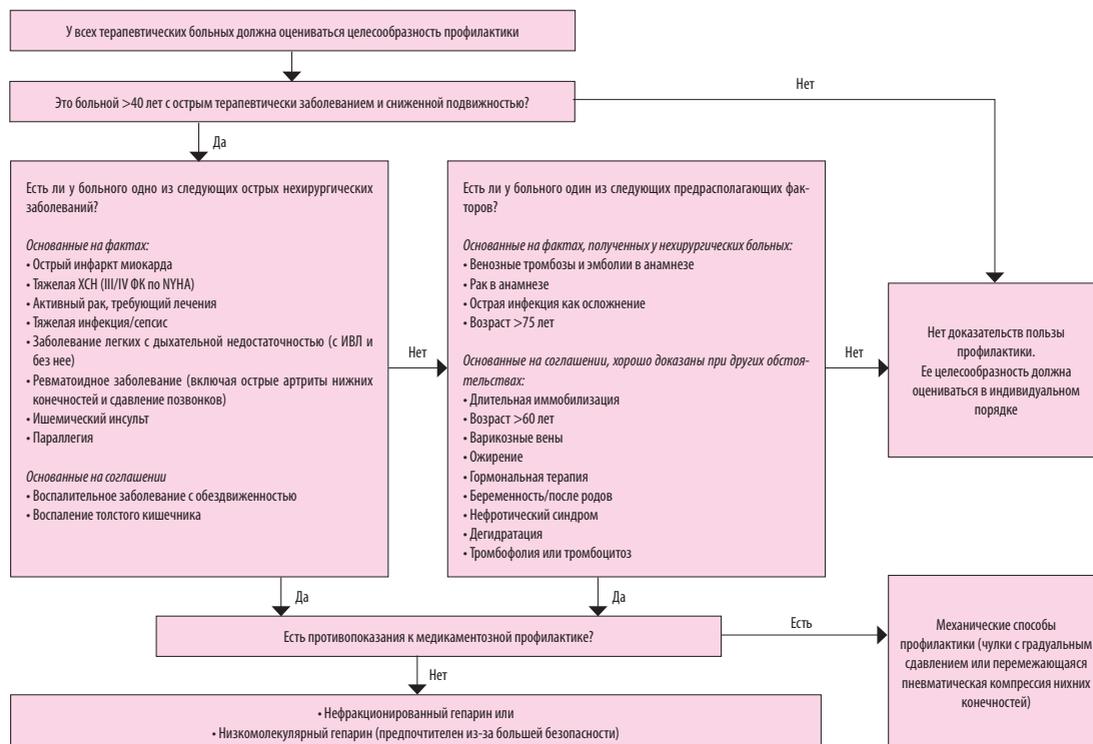
профилактика представляется показанной как минимум больным в возрасте старше 40 лет, госпитализированным с тяжёлой сердечной недостаточностью (III или IV функционального класса по NYHA), заболеванием лёгких с тяжёлой дыхательной недостаточностью, а также острой инфекцией в сочетании хотя бы с одним дополнительным фактором риска.

Вместе с тем, очевидно, что профилактика показана более широкому контингенту нехирургических больных высокого риска. Так, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии, профилактику предписано осуществлять у больных, госпитализированных с тяжёлой сердечной недостаточностью или тяжёлым заболеванием лёгких, а также у лиц, прикованных к постели и имеющих как минимум один дополнительный фактор риска (не излеченный рак, предшествующие эпизоды венозных тромбозов и эмболий, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительное заболевание толстого кишечника) [15].

В Европейской версии рекомендаций по профилактике и лечению венозных тромбозов и эмболий [15] она признана необходимой у острых больных в возрасте старше 40 лет и/или лиц с нарушенной подвижностью при наличии одного из следующих заболеваний: сердечная недостаточность III или IV функционального класса по NYHA; острое заболевание лёгких

Рис. 2

Стратификация риска и выбор метода профилактики венозного тромбоза у больных с нехирургическими заболеваниями



или обострение хронической лёгочной патологии, приводящие к дыхательной недостаточности, независимо от необходимости дыхательной поддержки; активный рак, требующий лечения; острая инфекция (включая сепсис); ревматоидное заболевание; ишемический инсульт; острый инфаркт миокарда. Кроме того, отмечено, что в профилактике нуждаются больные с острым нехирургическим заболеванием в сочетании со сниженной подвижностью и как минимум одним дополнительным фактором риска (венозные тромбозы и эмболии в анамнезе, рак, возраст старше 75 лет). Профилактика рекомендована также у всех госпитализированных нехирургических больных с умеренным (иммобилизация в сочетании с активным заболеванием) или высоким риском венозного тромбоза (инсульт, возраст старше 70 лет, сердечная недостаточность, шок, венозные тромбозы и эмболии в анамнезе, рак, тромбофилия). При этом, хотя больных с острым инфарктом миокарда традиционно относят к группе высокого риска венозного

тромбоза, полагают, что в условиях современного лечения (активное использование антитромботических препаратов, ранняя активизация) применения профилактики в обязательном порядке не требуется. Очевидно, её целесообразность следует обсудить у больных с дополнительными факторами риска венозного тромбоза (в частности, при наличии сердечная недостаточности), а также в случаях, когда постельный режим по каким-то причинам затягивается [24].

Предложены и другие схемы отбора больных для профилактики антикоагулянтами. Одна из них представлена на рис. 2 [25].

До включения во многие контролируемые исследования больные могли находиться на постельном режиме вплоть до 3-х суток. При этом до начала профилактики активного поиска венозного тромбоза не проводилось. Однако у наиболее тяжёлых больных это осложнение может развиваться достаточно быстро, особенно если начало профилактики затягивается. Так, примерно у 5%

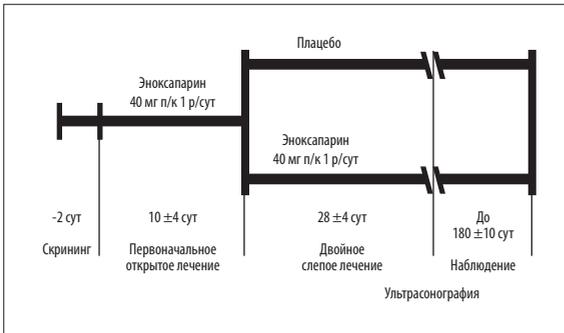
Рис. 3

Основные критерии включения больных в исследование EXCLAIM (n=2040)



Рис. 4

Ход выполнения исследования EXCLAIM (n=2040)



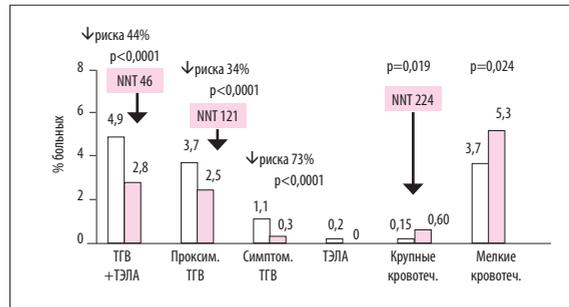
больных венозный тромбоз возникал ещё до поступления в отделение интенсивной терапии [26-29]. Соответственно, откладывать начало профилактических мероприятий не стоит.

Как долго следует проводить профилактику венозного тромбоза и лёгочной эмболии?

Изученная (и рекомендуемая) длительность профилактики венозного тромбоза у больных с нехирургическими заболеваниями составляет от 6 суток до 2 недель. Вместе с тем, очевидно, что во многих случаях факторы риска и опасность венозного тромбоза сохраняются намного дольше [30,31]. Так, в популяционном исследовании риск ТГВ и ТЭЛА оставался заметно повышенным как минимум 2 месяца после острой инфекции мочевыводящих путей [31].

Рис. 5

Продлённая профилактика венозного тромбоза и лёгочной эмболии у нехирургических больных с сохраняющимися факторами риска. Результаты исследования EXCLAIM (n=2040)



Примечания. ТЭЛА – тромбоз эмболии лёгочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; NNH – число больных, которым надо проводить профилактику, чтобы спровоцировать одно крупное кровотечение; NNT – число больных, которым надо проводить профилактику для предотвращения одного случая венозного тромбоза или лёгочной эмболии.

Единственным крупным контролируемым клиническим испытанием по изучению целесообразности продлённого введения антикоагулянтов прямого действия у терапевтических больных с сохраняющимися факторами риска, является исследование EXCLAIM [32]. Его результаты были доложены на Конгресс Международного общества тромбоза и гемостаза в июле 2007 года [33]. В него включали больных, похожих на изученных в исследованиях MEDENOX и PREVENT, но с надолго ограниченной подвижностью (рис. 3). При этом после обязательного 1-2-недельного курса профилактики эноксапаринем одни больные продолжали получать плацебо, в то время как у других введение эноксапарина продлевали ещё на 1 месяц (рис. 4). В итоге продление профилактики позволило дополнительно уменьшить риск возникновения всех случаев ТГВ и ТЭЛА (на 44%), риск потенциально эмбологенного проксимального ТГВ (на 34%), а также риск появления ТГВ с клиническими проявлениями (на 73%). При этом увеличилась частота кровотечений (рис. 5). Однако частота крупных кровотечений оказалась невелика (менее 1%), а польза вмешательства заметно превосходило связанный с ним риск: для предо-

твращений одного случая венозного тромбоза и лёгочной эмболии надо было лечить 46 больных, а для провокации крупного кровотечения – 224. Таким образом, у больных с высоким риском венозного тромбоза и лёгочной эмболии продление

профилактика низкомолекулярным гепарином вплоть до 1,5 месяцев представляется вполне оправданным, однако при этом следует учитывать опасность кровотечений и их возможные последствия у конкретного больного.

Литература

1. *Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., et al.* Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26: 115-117.
2. *Cade J.F.* High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-450.
3. *Hirsh D.R., Ingenito E.P., Goldhaber S.Z.* Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337.
4. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.-Y. et al., for the MEDENOX Study Group.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 783-800.
5. *Goldhaber S.Z., Savage D.D., Garison R.J., et al.* Risk factors for pulmonary embolism: the Farmingham Study. *Am J Med* 1983; 74:1023-1028.
6. *Sandler D.A., Martin J.F.* Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203-205.
7. *Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D.* Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *Brit Med J* 1991; 302:709-711.
8. *Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
9. *Bouthier J.* The venous thrombotic risk in nonsurgical patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl):16-29.
10. *Baglin T.P., White K., Charles A.* Fatal pulmonary embolism in hospitalized medical patients. *J Clin Pathol* 1997; 50:609-610.
11. *Goldhaber S.Z., Dunn K., MacDougall R.C., et al.* New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118:1680-1684.
12. *Alikhan R., Peters F., Wilmott R., et al.* Epidemiology of fatal pulmonary embolism in non-surgical patients. *Blood* 2002; 100: 276a.
13. *Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al.* Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.
14. *Anderson F.A., Wheeler H.B.* Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-251.
15. *Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., et al.* Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
16. *Nicolaidis A.N., Fareed J., Kakkar A.K., et al.* Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101-161.
17. *Kahn S., Ginsberg J.S.* Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17-26.
18. *Pengo V., Lensing A.V., Prins M.H., et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
19. *Palareti G., Cosmi B.* Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 192-197.
20. *Collins R., Baigen C., Sandercock P., Peto R.* Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.* *Brit Med J* 1994; 309: 1215-1217.
21. *Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G.G., et al.* Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dalteparin for the Prevention

- of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879.
22. *Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., et al.* Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Brit Med J* 2006; 332: 325-329.
 23. *Dentali F., Douketis J.D., Gianni M. et al.* Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-288.
 24. 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). Полная версия доступна на сайте <http://www.acc.org>.
 25. *Cohen A.T., Alikhan R., Arcelus J.I., et al.* Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-759.
 26. *Harris L.M., Curl G.R., Booth FV., et al.* Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vase Surg* 1997; 26: 764-769.
 27. *Schonhofer B., Kohler D.* Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 173-177.
 28. *Cook D., McMuUin J., Hodder R., et al.* Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. *Crit Care* 2001; 5: 336-342.
 29. *Ibrahim E.H., Iregui M., Prentice D., et al.* Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002; 30: 771-774.
 30. *Gatt M.E., Paltiel O., Burzstyn M.* Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 538-543.
 31. *Smeeth L., Cook C., Thomas S., et al.* Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-1079.
 32. *Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F., et al.* Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 31-38.
 33. EXCLAIM: Postdischarge enoxaparin prophylaxis cuts VTE event risk in medical patients. Подготовил Stiles S. Доступно на <http://www.theHeart.org>.

ПРОБЛЕМЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К У БОЛЬНЫХ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

Е.С. Кропачёва, Д.М. Атауллаханова, Е.П. Панченко
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

Больная Р., 65 лет, впервые поступила в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в марте 2002 года с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, частое сердцебиение.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 12 лет у больной регистрировалась пароксизмальная форма мерцательной аритмии (МА), резистентная к профилактическому назначению терапии амиодароном, лаптаконитина гидробромидом (аллапинин) и хинидином. Частота и длительность пароксизмов постепенно увеличивалась. В начале 2002 года установилась постоянная форма МА. С 1997 года у больной отмечается умеренная артериальная гипертензия с максимальными подъемами АД до 160/100 мм рт. ст.

Дважды в 2000 и 2001 годах на фоне купирования пароксизмов МА с восстановлением синусового ритма переносила нарушения мозгового кровообращения (НМК). После первого НМК неврологическая симптоматика полностью регрессировала в течение 2-х недель. После второго, возникший левосторонний гемипарез регрессировал в течение недели, а выпадение полей зрения в левом глазу сохраняется до настоящего времени.

С 2000 года у пациентки диагностирован сахарный диабет II типа, на фоне терапии глибенкламидом 3,5 мг в сутки в стадии компенсации.

В 1997 году перенесла операцию клипирования менингиомы заднечерепной ямки.

При поступлении отмечалась одышка при физической нагрузке. В лёгких хрипы не выслушивались. Ритм сердца неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) около 100-120 ударов в минуту. Артериальное давление (АД) 150/90 мм рт. ст. Печень не увеличена. Пастозность голеней и стоп.

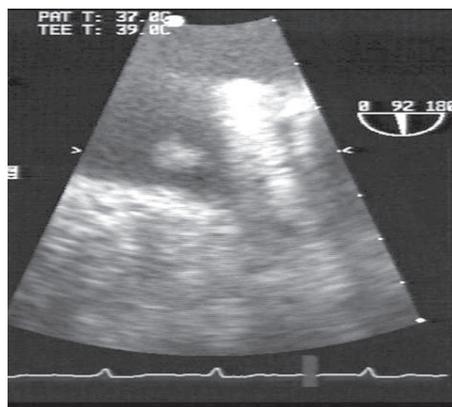
На ЭКГ: мерцательная аритмия с частотой сокращения желудочков 56-182 в минуту. Данных за гипертрофию миокарда левого желудочка, очагово-рубцовое поражение миокарда нет.

При ультразвуковом исследовании сердца было обнаружено расширение полостей обоих предсердий, нормальные размеры полости левого желудочка, признаки митральной и трикуспидальной регургитации III степени, повышение давления в лёгочной артерии до 40 мм рт. ст. Фракция выброса левого желудочка составляла ~50%.

При чреспищеводной эхокардиографии (ЧпЭхоКГ) в левом и правом предсердиях отмечалось спонтанное эхоконтрастирование (СЭК) III-IV степени, а в ушке левого предсердия (УЛП) был виден негомогенный тромб, заполнявший всё ушко и выступающий в полость левого предсердия (рис. 1).

Рис. 1

Больная Р., чреспищеводная ЭхоКГ. Тромб в УЛП.
Спонтанное эхоконтрастирование III-IV ст.



Гемодинамически значимого поражения брахиоцефальных артерий по данным ультразвуко-

Больная была выписана на амбулаторное лечение с диагнозом:

Гипертоническая болезнь III ст. Постоянная тахисистолическая форма мерцательной аритмии. Тромбоз ушка левого предсердия. Хроническая сердечная недостаточность (ФК II по NYHA). Состояние после повторных ОНМК по ишемическому типу (2000, 2001 гг.). Преходящее нарушение мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне от 01.04.2002 г. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза III ст.

Атеросклероз аорты, начальные изменения в сонных артериях. Сахарный диабет II типа, компенсация. Диабетическая полинейропатия. Правосторонний узловой зоб, медикаментозно компенсированный. Операция клипирования менингиомы заднечерепной ямки в 1997 г. Киста правой почки. Нефролитиаз.

Рекомендованная при выписке терапия: верапамил в дозе 480 мг/сут, эналаприл в дозе 10 мг/сут, аценокумарол в дозе 2,5 мг мг/сут под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0), глибенкламид в дозе 3,5 мг/сут, L-тироксин в дозе 25 мкг/сут, фуросемид по 40 мг 1-2 раза в неделю.

Относительный клинический эффект от проводимой терапии сохранялся в течение полугода, затем состояние больной стало прогрессивно ухудшаться, что проявилось усугублением недостаточности кровообращения: одышка стала возникать при незначительной физической нагрузке, появились приступы удушья по ночам, отёки голеней, возросла ЧСС. В марте 2003 года больная была повторно госпитализирована для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При поступлении одышка отмечалась при разговоре и при незначительной нагрузке. В лёгких в нижних отделах выслушивались влажные хрипы. Сохранялась мерцательная аритмия с частотой сердечных сокращений 100-110 в минуту. АД 130/80 мм рт ст. Печень выступала на 2 см из-под края рёберной дуги. Отёки голеней и стоп. По сравнению с мартом 2002 года отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка до 30-35%, нарастание лёгочной гипертензии, появились признаки венозного застоя в лёгких (см. таблицу).

Больной было начато внутривенное введение мочегонных препаратов, в дальнейшем назначен фуросемид, на этом фоне явления венозного застоя в лёгких регрессировали. Однако сохранялась тахикардия с ЧСС в покое не менее 100 ударов в минуту, а также одышка при малейшей физической нагрузке. Средняя за сутки ЧСС на терапии верапамилом (480 мг в сутки) составляла 112 ударов в минуту (минимальная ЧСС - 54, а максимальная - 179 ударов в минуту). Верапамил вновь был заменён комбинацией небольших доз атенолола (25 мг) и дигоксина (0,25 мг).

Учитывая тахисистолическую форму мерцательной аритмии, неподдающуюся медикаментозной терапии, осложнившуюся развитием тяжёлой недостаточности кровообращения, больной было рекомендовано проведение операции радиочастотной абляции атриовентрикулярного узла с имплантацией ЭКС Sigma SR 203 в режиме желудочковой стимуляции, что было выполнено в мае 2003 года в НИИ Сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева.

Перед операцией аценокумарол был заменён на низкомолекулярный гепарин эноксапарин в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов под кожу живота. Последняя инъекция эноксапарина была сделана вечером накануне операции и возобновлена на следующий день после операции. Спустя две недели после операции осуществлён переход с терапии эноксапарином на варфарин под контролем МНО.

В течение последующего после операции года пациентка продолжала принимать эналаприл в дозе 10 мг/сут, варфарин в дозе 3,75 мг, симвастатин в дозе 10 мг/сут, верошпирон в дозе 25 мг/сут, амлодипин в дозе 5 мг/сут, глибенкламид в дозе 3,5 мг/сут, L-тироксин в дозе 25 мкг/сут, фуросемид по 40 мг дважды в неделю.

Спустя год, в апреле 2004 года больная была повторно обследована в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. При осмотре одышки и хрипов в лёгких не было. Ритм сердца правильный, ЧСС - 62 удара в минуту. АД 130/80 мм рт ст. Периферических отёков и увеличения печени не отмечалось.

По данным рентгенографии лёгких признаков венозного застоя не было, отмечались признаки лёгочной артериальной гипертензии.

Таблица

Результаты инструментального обследования больной Р. в период 2002-2004 гг.

Срок	Показатели	Март 2002 г.	Март 2003 г.	Апрель 2004 г.
ЭхоКГ	Размер ЛП (парастернальный доступ), см	5,0	5,0	4,6
	Размер ЛП (апикальный доступ), см	4,3х6,3	4,3х6,9	5,0х6,9
	Размер правого предсердия, см	4,1х6,3	3,8х7,2	3,2х7,3
	КДР ЛЖ, см	5,2	5,2	5,4
	КСР ЛЖ, см	3,3	4,1	3,1
	ФВ ЛЖ, %	50	30-35	50
	СДЛА, мм рт. ст.	40	50	38
	Митральная регургитация	3 степень	3 степень	2 степень
	Трикуспидальная регургитация	3 степень	3 степень	2 степень
Рентгенография лёгких		Признаки лёгочной артериальной гипертензии	Признаки лёгочной артериальной гипертензии и венозного застоя	Признаки лёгочной артериальной гипертензии, венозного застоя нет
Суточное мониторирование ЭКГ по Holter	Основной ритм	МА	МА	МА + искусственный ритм (100% навязанных комплексов)
	Средняя ЧСС	111 уд/мин	112 уд/мин	66 уд/мин
	Мин-Макс ЧСС	54-187 уд/мин	54-179 уд/мин	65-95 уд/мин
	Терапия	Атенолол 50 мг/сут + дигоксин 0,25 мг/сут	Верапамил 480мг мг/сут	Искусственный водитель ритма в режиме VVI с базовой частотой 65 ударов в минуту

По данным ультразвукового исследования сердца по сравнению с данными 2003 года отмечалась положительная динамика: фракция выброса левого желудочка возросла до 50%, уменьшилась степень митральной и трикуспидальной регургитаций до II ст., снизилось давление в лёгочной артерии (см. таблицу). По данным ЧпЭхоКГ сохранялся тромб, заполняющий практически все УЛП без флоттирующих участков, степень СЭК осталась прежней III-IV ст.

В дальнейшем при амбулаторном наблюдении на протяжении четырёх лет после радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения и установки ЭКС, состояние больной остаётся стабильным: одышка возникает только при зна-

чительной физической нагрузке, уровень АД в пределах 130-140/80-90 мм рт. ст. Серьёзных геморрагических осложнений на фоне продолжающейся терапии варфарином не отмечалось. Уровень МНО по данным ежемесячных измерений в пределах терапевтического диапазона 2,0-3,0. Функция щитовидной железы в пределах нормы.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует основные проблемы, возникающие при проведении длительной антикоагулянтной терапии у больных с мерцательной аритмией. Пациентка

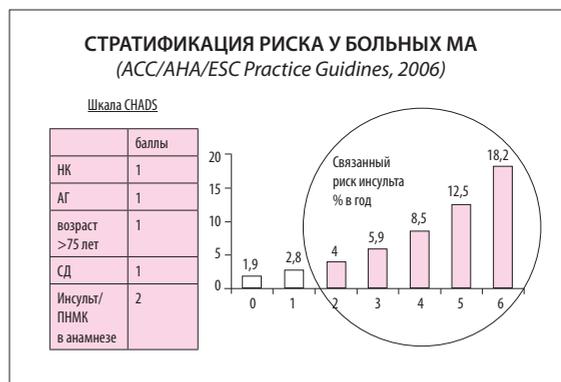
представляет собой типичный случай мерцательной аритмии с факторами риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о проведении терапии АВК необходима индивидуальная оценка соотношения пользы и риска кровотечений.

Основная причина смерти и инвалидизации больных МА без поражения клапанов сердца – ишемический инсульт, причиной которого в большинстве случаев является тромбоэмболия в мозговые артерии. Источником тромбоэмболий является тромбоз ушка, реже полости левого предсердия. Из-за того, что эмболия затрагивает крупные мозговые артерии, инсульты у больных МА в большинстве случаев приводят к развитию обширного инфаркта мозга, сопровождающегося развитием выраженного неврологического дефицита или смертью в первые 6 месяцев. Риск инсульта одинаков для больных с постоянной и пароксизмальной форм МА. Длительность пароксизма МА более 48 часов способствует тромбообразованию в УЛП, и при восстановлении синусового ритма без назначения антикоагулянтов (независимо от способа кардиоверсии) может привести к развитию нормализационных тромбоэмболий. Наша больная дважды перенесла ОНМК на фоне спонтанного восстановления синусового ритма после пароксизмов МА.

Мнение о том, что кардиоэмболический инсульт чаще случается в дебюте МА, в настоящее время признано необоснованным. В результате анализа большого фактического материала определены факторы риска тромбоэмболических осложнений (ТЭ), позволяющие прогнозировать риск инсульта у конкретного пациента. В последнее время для определения риска ТЭ у конкретного больного МА предлагают использовать шкалу CHADS2 (рис. 3). Аббревиатура представляет собой начальные буквы известных факторов риска ТЭ в английской транскрипции: «С» – Cardiac Failure (сердечная недостаточность), «Н» – Hypertension (Артериальная гипертензия), «А» – Age (Возраст), «D» – Diabetes (Сахарный диабет), «S» – Stroke (Инсульт). За наличие первых четырёх факторов риска начисляется по одному баллу, а за перенесённый инсульт, как наиболее грозный ФР, начисляется два балла. Скринирование конк-

Рис. 3

Стратификация риска инсульта у больных с мерцательной аритмией (2006 г.)



ретного пациента по факторам риска ТЭ с подсчётом суммы баллов по шкале CHADS2 позволяет рассчитать риск ТЭ осложнений в течение года и определиться с необходимостью терапии антикоагулянтами.

Имевшиеся у нашей больной артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульты в анамнезе, а в дальнейшем и развитие ХСН позволили отнести её к категории лиц с высоким риском развития инсульта. Сумма баллов по шкале CHADS2 составила 5, что соответствует риску инсульта с частотой 12,5% в год.

Основная опасность длительной терапии АВК – развитие геморрагических осложнений. Частота фатальных и больших кровотечений при применении АВК составляет соответственно 0,2 и 2% за год, соответственно. Выявление противопоказаний и оценка риска потенциальных источников кровотечений повышает безопасность терапии. Детальный список противопоказаний к назначению НАКГ включает в себя непереносимость или аллергию на препарат, заболевания и состояния, потенциально опасные развитием кровотечений, геморрагические осложнения в анамнезе и отсутствие возможности лабораторного контроля за лечением. Факторами, повышающими риск кровотечений, являются возраст, плохой контроль за уровнем антикоагуляции, сопутствующая терапия и наличие у больного потенциальных источников кровотечений. Следует помнить, что проведение инвазивных диагностических и ле-

чебных вмешательств у больного, принимающего АВК, повышает риск периоперационных кровотечений. Патронаж больного, регулярный контроль МНО и соматического статуса пациента повышает эффективность и безопасность длительной терапии АВК. У нашей больной в 2002 году имелись абсолютные показания к назначению АВК, единственным настораживающим фактором было геморрагическое пропитывание периферии очага после кардиоэмболического инсульта что, по мнению невролога, являлось относительным противопоказанием для их назначения. Возникшие в стационаре симптомы повторного нарушения мозгового кровообращения послужили дополнительным аргументом в пользу назначения аценокумарола.

Проведение оперативных вмешательств на фоне терапии АВК повышает риск кровотечений. В связи с этим у больных высокого риска ТЭ осложнений перед оперативным вмешательством АВК должны быть заменены нефракционированным или низкомолекулярным гепарином. Период полувыведения из организма у гепарина значительно короче, поэтому антикоагуляция на гепарине более «управляемая», что позволяет минимизировать кровотечения и длительность периода без антикоагулянтной терапии. Отменить АВК без заместительной терапии гепарином можно только у больных МА, не имеющих факторов риска ТЭ. Для заместительной терапии могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины. Дозы гепаринов, используемые для больных МА высокого риска, соответствуют дозам, при-

меняемым при лечении артериальных и венозных тромбозов.

Развитие больших кровотечений на терапии АВК требует госпитализации для устранения кровотечения и поиска его источника. Однако частота больших кровотечений на фоне терапии АВК составляет около 2% в год, а большинство возникающих геморрагий можно отнести к разряду малых кровотечений. Малые кровотечения, при возможности устранения причины, не являются противопоказанием для продолжения терапии АВК.

Потенциальными источниками кровотечения у больных, принимающих АВК, чаще всего является урогенитальный и желудочно-кишечный тракты, слизистая носа. Информированность пациента о возможности развития мелких кровотечений, и самостоятельном пропуске приёма АВК в течение одного – двух дней в подобных случаях повышает безопасность лечения и приверженность больных к терапии. Важен динамический контроль анализов мочи, а при наличии патологии желудочно-кишечного тракта – проведение ежегодной эзофагогастродуоденоскопии, а также профилактическое назначение противоязвенной терапии дважды в год.

Что касается нашей больной, то за весь пятилетний период наблюдения у неё неоднократно регистрировались мелкие (до 2-х см в диаметре) подкожные гематомы, что не требовало коррекции дозы АВК. Учитывая имеющийся у пациентки нефролитиаз, регулярно осуществлялся контроль анализов мочи, при этом данных гематурии не было ни разу.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ СЛУШАТЕЛЕЙ ШКОЛЫ «АТЕРОТРОМБОЗ: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА»

подготовил И.С. Явелов
ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава

Вопрос. *Надо ли продолжать использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела после операции коронарного шунтирования у больных, перенёсших острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST на ЭКГ?*

Ответ. Эта проблема остаётся малоизученной. Основная информация об ожидаемых эффектах длительного применения клопидогрела при остром коронарном синдроме без подъёмов сегмента ST на ЭКГ содержится в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CURE [N Engl J Med 2001; 345: 494-502]. В этом клиническом испытании за время наблюдения (от 3 до 12 месяцев) операция коронарного шунтирования была выполнена у 2072 из 12562 больных (16%). При этом клопидогрел, как правило (93% случаев), отменяли до операции (оставалась одна ацетилсалициловая кислота) и возобновляли после неё (медиана 10 суток) только у 75% больных. Дополнительного клинического преимущества у больных из группы сочетания клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой по сравнению с изолированным использованием ацетилсалициловой кислоты в период после операции до окончания исследования не отмечено (число неблагоприятных исходов за этот срок при сопоставлении двух подходов оказалось практически одинаковым) [Circulation 2004; 110: 1202-1208]. Однако такой результат был получен при ретроспективном анализе немногочисленной подгруппы больных и поэтому не может считаться достаточно надёжным. Кроме того, возможность выявить преимущество сочетания клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой в эти сроки заболевания была уменьшена, поскольку в четверти случаев приём клопидогрела после коронарного шунтирования не

возобновляли. Соответственно, с уверенностью судить, нужно ли снова добавлять клопидогрел к ацетилсалициловой кислоте после успешного коронарного шунтирования, в настоящее время нельзя.

В заключении 7-й конференция Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии указывается на необходимость добавления клопидогрел к ацетилсалициловой кислоте на 9-12 месяцев после операции коронарного шунтирования при данной форме обострения ИБС [Chest 2004; 126: 600S-608S]. По мнению экспертов Американских коллегии кардиологов и ассоциации сердца, медикаментозное лечение больных после операции коронарного шунтирования должно быть таким же, как у больных без операции (т.е. длительность применения клопидогрела в идеале должна доходить до 1 года) [JACC 2007; 50: e1-e157]. Очевидно, что предлагаемая длительность использования клопидогрела соответствует проведению операции в достаточно ранние сроки заболевания.

Вопрос. *Почему в докладах и литературе часто ацетилсалициловую кислоту называют аспирином? Имеется в виду препарат фирмы Bayer?*

Ответ. Международное непатентованное название (МНН) этого лекарственного средства – ацетилсалициловая кислота. Однако в англоязычной литературе в качестве синонима обычно применяют слово «аспирин». Соответственно, здесь не идёт речь о препарате конкретной фармацевтической компании, а имеет место заимствование термина, который проще использовать.

Вопрос. *Обладают ли другие нестероидные противовоспалительные средства ли такой же*

антитромбоцитарной эффективностью как ацетилсалициловая кислота?

Ответ. Нет, не обладают. Их антитромбоцитарная активность заметно ниже и они не могут служить заменой антиагрегантам с доказанной клинической эффективностью. Поэтому в случаях, когда нестероидные противовоспалительные средства невозможно отменить, рекомендуют продолжать использовать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (несмотря на увеличение риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта) [Eur Heart J 2004; 25: 166-181]. При этом следует избегать применения ибупрофена, который способен противодействовать ангиагрегантному эффекту ацетилсалициловой кислоты; приемлемыми препаратами считают диклофенак и парацетамол.

Вопрос. *Как поступить, если больной с мерцательной аритмией, который нуждается в антикоагулянтах непрямого действия, недавно перенёс коронарное стентирование?*

Ответ. Как известно, наиболее эффективным способом предупреждения тромбоза стента является одновременный приём ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. При этом пользы от антикоагулянтов непрямого действия не ожидается. С другой стороны, переход с антикоагулянтов непрямого действия на сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела гораздо хуже

защищает больных с мерцательной аритмией от артериальных тромбозов (это было показано в исследовании ACTIVE W [Lancet 2006; 367: 1903-1912]). Поэтому представляется, что такой больной должен принимать все три указанных препарата, поскольку «убрав» ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел мы увеличим риск тромбоза стента, а отказавшись от антикоагулянтов непрямого действия, повысим риск эмболического инсульта. Однако с другой стороны, применение трёх активных антитромботических препаратов приведёт к заметному росту опасности кровотечения. Как поступить в данной ситуации наилучшим образом, неизвестно. Эксперты рекомендуют по-возможности ограничиться минимальными сроками применения такого сочетания препаратов, поддерживая МНО на нижней границе терапевтического диапазона (для мерцательной аритмии это 2,0). Очевидно, при выборе типа стента есть смысл предпочесть металлический стент без покрытия, поскольку здесь разрешено использовать клопидогрел как минимум 2-4 недели. Установка стента, выделяющего антипролиферативные лекарства, у больных, получающих антикоагулянты непрямого действия, способно создать серьёзную проблему, поскольку минимальная длительность добавления клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте у таких больных составляет 1 год, особенно если это произошло у больного, имеющего факторы риска позднего тромбоза стента [JACC 2008; 51: 172-209].

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При оформлении и направлении статей в журнал «Атеротромбоз» просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых в 1997 г. Международным комитетом редакторов медицинских журналов. Ознакомиться с ними можно по адресу в Интер-

нете: <http://ruscience.ewmail./medicine/mbooks/rules.htm>. Особое внимание просим обратить на оформление списка литературы.

Отправляйте рукописи в конверте профессору Грацианскому Николаю Андреевичу (n.gra@relcom.ru) или clinvest@mail.ru.