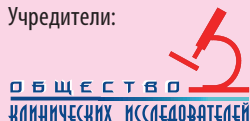


АТЕРОТРОМБОЗ

специализированный медицинский журнал
№1 (2), февраль, 2009 г.

Учредители:



Главный редактор:
Грацианский Н.А.

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

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

Ответственный за выпуск: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, вёрстка: Смоленцев А.И.

Редакция:
Центр атеросклероза и лаборатория
клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины
Тел.: 8 (499) 261-43-45, 261-46-44, 263-24-53
e-mail: n.gra@relcom.ru

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

Подписано в печать: 23.02.2009 г.
Тираж: 1000 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»

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии
(Добровольский А.Б., Титаева Е.В.) 2

АТЕРОСКЛЕРОЗ. ДИСЛИПИДЕМИИ

Воздействия на уровни липидов в лечении и профилактике атеросклеротических заболеваний. Некоторые новые данные
(Грацианский Н.А.) 15

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза
(Панченко Е.П. с участием Кропачевой Е.С.) 38
Антагонисты витамина К в профилактике и лечении тромбозов и тромбоземболий: обновленные рекомендации Американской коллегии торакальных врачей
(Явелов И.С.) 55

РАЗНОЕ

Транзиторные ишемические атаки
(Парфенов В.А.) 77
Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом
(Кремнева Л.В., Шалаев С.В.) 86

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Плазмаферез как способ профилактики окклюзий аутовенозных шунтов в течение первого года после операции коронарного шунтирования
(Ильина Л.Н., Елисеев А.О., Власова Э.Е., Кухарчук В.В., Акчурун Р.С.) 95

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Резистентность к варфарину у больной с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К
(Кропачёва Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А.) 99

РЕГИСТР ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ

Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара
(Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД) 105
Лечение больных острым коронарным синдромом с подъемом ST в стационарах имеющих и не имеющих возможности выполнения чрескожных коронарных вмешательств (данные регистра «РЕКОРД») (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД) 120

ЭХО АТЕРОШКОЛ 123

КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗОВ И ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Система гемостаза обеспечивает сохранение жидкого состояния крови в пределах кровеносных сосудов, быстрое образование локальных тромбов в зоне повреждения стенки сосуда и их растворение после восстановления поврежденной области. Достигается это благодаря множественным взаимодействиям компонентов стенки сосуда, клеток крови и плазменных факторов. Исторически сложилось так, что первыми были установлены компоненты и реакции, ведущие к образованию фибрина — белковой основы тромбов, затем ингибиторы свертывания и компоненты, регулирующие растворение фибрина. Дальнейшие исследования показали, что процессы свертывания крови, противосвертывания и фибринолиза, выполняющие, по сути, противоположные по физиологической значимости функции, в действительности тесно взаимосвязаны и во многом регулируются одним ферментом — тромбином.

Образование тромбина

До конца 80-х годов в активации свертывания крови выделяли 2 пути — внешний, инициатором которого является тканевой фактор (ТФ), содержащийся в стенке сосуда, и внутренний, все компоненты которого присутствуют в плазме, а инициатором является контактная активация фактора XII. Это деление соответствовало данным о влиянии дефицита того или иного фактора свертывания на скорость образования фибрина в одном из 2-х скрининговых тестов — активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ) или протромбиновом тесте (ПТ-тест). Основным недостатком такого деления являлось то, что оно не позволяло объяснить почему дефицит фактора XII не связан с повышенной кровоточи-

востью, а дефицит стоящих ниже в каскаде свертывания факторов VIII и IX (гемофилия А или В) проявляется в виде тяжелых геморрагий.

Объяснить это противоречие удалось благодаря исследованиям, выполненным в 80-90-е годы прошлого века, результаты которых привели к существенной модификации классической схемы реакций активации свертывания крови. Во-первых, было установлено, что комплекс ТФ-фактор VIIa — теназа внешнего пути активирует не только фактор X, но и фактор IX. Во-вторых, было показано, что теназа внутреннего пути — комплекс факторов VIIIa и IXa в присутствии фосфолипидов активирует фактор X со скоростью в 50-100 раз большей, чем теназа внешнего пути. В третьих, было показано, что фактор XI активируется не под действием фактора XIIa, как предполагалось в классической схеме реакций, а тромбином при участии гликопротеина Iba тромбоцитов [1, 2]. Эти данные послужили основанием для внесения существенных модификаций в схему реакций активации свертывания крови (рис. 1).

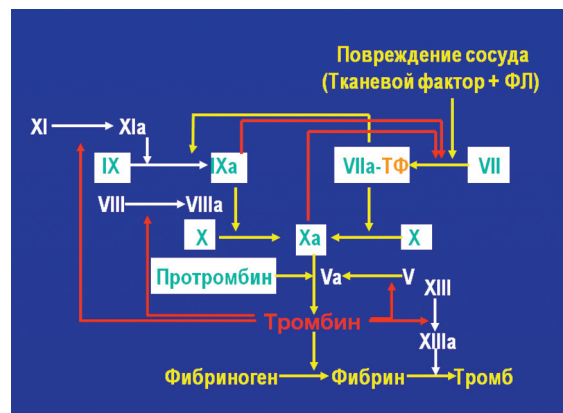


Рис. 1. Схема реакций активации свертывания крови.

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

Очень важные для понимания физиологии гемостаза данные были получены при исследовании динамики образования тромбина. Оказалось, что в начальном периоде активации свертывания крови тромбин образуется с относительно низкой скоростью, затем в процессе наступает перелом, и его скорость резко возрастает. Соответственно, в образовании тромбина выделяют две фазы — инициации и распространения (тромбиновой вспышки). Причем эти фазы обеспечиваются разными факторами и регулируются разными ингибиторами. Фаза инициации обеспечивается теназой «внешнего пути» — комплексом ТФ-фактор VIIa + фактор X на мембранах поврежденных клеток, а ее основным регулятором является ингибитор пути тканевого фактора. Фаза распространения обеспечивается теназой «внутреннего пути» — комплексом факторов VIIa и IXa + фактор X, формирующимся на поверхности активированных тромбоцитов, а ее основными регуляторами являются антитромбин и протеин С.

При свертывании крови *in vitro* образование фибрина (сгустка) происходит примерно в точке перехода фазы инициации в фазу распространения, когда количество образовавшегося тромбина составляет ~5% от максимального. «Дополнительный» тромбин, который образуется уже после свертывания фибриногена, играет важную роль в стабилизации тромбов. Об этом свидетельствуют данные как экспериментальных, так и клинических исследований. Дефицит факторов VIII и IX (гемофилия А или В), определяющих фазу распространения образования тромбина, связан с кровоточивостью,

а дефицит ингибиторов, ограничивающих ее — антитромбина или системы протеина С, повышает риск тромбозов.

Ингибиторы свертывания крови

Образование тромбина и его активность регулируется на нескольких уровнях. В данной статье ограничимся кратким описанием 2-х упомянутых выше ингибиторов свертывания крови, дефицит которых связан со значительным увеличением риска венозных тромбозов.

Антитромбин

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

Система протеина С

Эндотелий сосудов не только инактивирует тромбин, но и может с помощью тромбина пре-

рывать каскад коагуляции. Осуществляется это с помощью системы протеина С, основными компонентами которой являются два циркулирующих в плазме витамин К-зависимых белка — протеины С и S и два компонента мембран эндотелия — тромбомодулин и рецептор протеина С. Тромбин, вымывающийся из зоны тромбообразования, при контакте с неповрежденным эндотелием связывается с тромбомодулином. Это связывание изменяет субстратную специфичность тромбина. Он теряет прокоагулянтные свойства (способность активировать тромбоциты, факторы V и VIII, свертывать фибриноген), но приобретает способность активировать связанный с эндотелиальным рецептором протеин С. Активированный протеин С расщепляет факторы Va и VIIIa, что прерывает каскад коагуляции.

Функции тромбина

Тромбин был открыт как фермент образующий фибрин — структурную основу тромба. До середины 70-х годов прошлого века он рассматривался как высокоспециализированный фермент системы свертывания крови. Дальнейшие исследования показали, функции тромбина много шире (рис. 2).

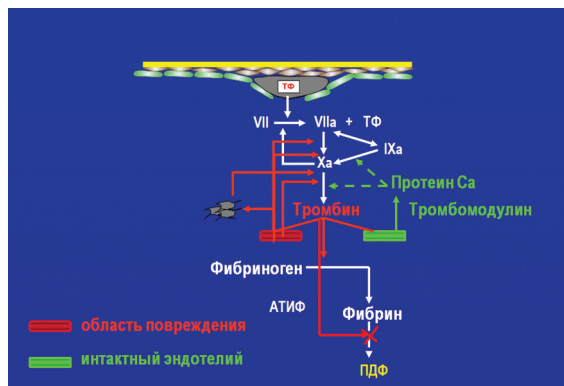


Рис. 2. Тромбин — многофункциональный фермент. Красными стрелками отмечены прокоагулянтные и провоспалительные реакции тромбина, зелеными — антикоагулянтные и противовоспалительные.

Самым удивительным является то, что он может выполнять противоположные по фи-

зиологической значимости функции. В области повреждения эндотелия он стимулирует свое образование, активируя тромбоциты и факторы свертывания крови, а также провоспалительные реакции. При связывании с тромбомодулином неповрежденного эндотелия он активирует протеин С, который не только прерывает каскад свертывания, но и обладает противовоспалительными функциями. Кроме этого, комплекс тромбин-тромбомодулин активирует прокарбоксипептидазу В, получившую название активированного тромбином ингибитора фибринолиза, который замедляет фибринолиз и инактивирует С5а компонент комплемента [3]. Такое разнообразие функций обеспечивается тем, что помимо активного центра тромбин обладает участками специфического связывания ряда модуляторов его реакций. Это открывает перспективы создания фармакологических препаратов, которые блокировали бы лишь «нежелательные» функции тромбина.

Коагулологические факторы риска тромбозов

Еще в середине 19-го века *Вирхов Р.* выделил 3 фактора, предрасполагающих к тромбообразованию: 1) нарушения тока крови, 2) повреждение стенки сосуда и 3) гиперкоагуляционные изменения крови. Дальнейшие исследования подтвердили справедливость гипотезы *Вирхова Р.* Единственное уточнение, которое может быть сделано, заключается в том, что врожденные тромбофилии в значительно большей степени повышают риск венозных, чем артериальных тромбозов.

Наиболее значимыми факторами риска венозных тромбозов является дефицит компонентов системы противосвертывания, а наиболее часто встречающиеся в европейской популяции тромбофилии — фактор V Лейден, ПТ G20210A и МТГФР C677T связаны лишь с умеренным повышением риска (табл. 1).

Тромбофилии выявляются лишь у ~1/3 больных с венозными тромбозами, а частота их встречаемости в европейской популяции достигает ~10%, что значительно выше, чем частота веноз-

Таблица 1

Врожденные тромбофилии и риск венозных тромбозов. По данным Европейского консенсуса (Int Angiol 2005; 24: 1-26)

Тромбофилия	Частота (%)		ОР
	В популяции	Больные с тромбозом глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболией	
Дефицит анти-тромбина	0,07-0,16	1-3	20
Дефицит протеина С	0,2-0,4	3-5	10
Дефицит протеина S	0,03-0,13	1,5	10
Лейденская мутация V фактора свертывания крови	3-15	20	5
Повышение уровня фактора свертывания крови VIII	1-2	4-7	2,5
Мутация протромбина G20210A	5	10	2,5
Гипергомоцистеинемия	11	25	5

Примечание. Здесь и далее ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

ных тромбозов. По рекомендации Европейского консенсуса по венозным тромбозам скрининг на тромбофилию целесообразно проводить в случаях, когда выше вероятность ее выявления, или ее наличие может повлиять на проводимую терапию:

- венозное тромбоэмболическое осложнение, возникшее спонтанно или в возрасте до 50 лет даже при наличии провоцирующего фактора;
- венозное тромбоэмболическое осложнение у женщин, принимающих гормональные

контрацептивы, заместительную гормональную терапию, беременных;

- повторные тромбозы независимо от наличия факторов риска;
- больные с повторным тромбофлебитом поверхностных вен без онкологических заболеваний и варикозного расширения вен;
- нетипичные места локализации тромбов (церебральный венозный синус, вены брыжейки, печени);
- больные с индуцированным варфарином некрозом кожи и младенцев с молниеносной пурпурой, не связанной с сепсисом;
- члены семьи носителей тромбофилии, в первую очередь женщин в детородном возрасте;
- повторные выкидыши или гибель плода после 20-й недели;
- тяжелая преэклампсия.

Тромботические осложнения атеросклероза являются ведущей причиной смертности населения развитых стран мира. Наиболее значимым коагулологическим фактором риска атеротромбоза является фибриноген, который проявил себя как независимый фактор риска во многих проспективных исследованиях [5]. Патогенетическая значимость фибриногена может быть обусловлена тем, что он повышает вязкость плазмы, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, проникает в атеросклеротические бляшки, где превращается в фибрин, связывающий тромбин и стимулирующий пролиферацию гладкомышечных клеток и моноцитов. В ряде исследований выявлена связь фактора фон Виллебранда и ингибитора активаторов плазминогена типа 1 (ИАП-1) с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышение ИАП-1 является наиболее часто встречающейся причиной снижения фибринолитической активности. Однако необходимо помнить, что ИАП-1 является быстрореагирующим белком острой фазы, и его повышение может быть следствием заболевания. Например, в ряде исследований, включая и наше [6], было показано, что активность ИАП-1 повышается в 2 раза в течение 12 часов от начала развития инфаркта миокарда. Основным регулятором синте-

за ИАП-1 является инсулин. Повышение ИАП-1 может играть важную роль в развитии атеротромбоза при метаболическом синдроме [7].

Данные о связи других компонентов системы гемостаза с риском сердечно-сосудистых заболеваний противоречивы. Результаты двух мета-анализов, объединивших большое число наблюдений, показали, что значимость наиболее распространенных тромбофилий в риске атеротромбоза в популяции много ниже, чем в риске венозных тромбозов (табл. 2). Исключение составляют женщины в молодом возрасте, у которых носительство фактора V Лейден, или C677T полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) в сочетании с приемом гормональных контрацептивов или курением связано со значительным повышением риска ишемического инсульта (табл. 3).

Таблица 2

Связь врожденных тромбофилий с риском атеротромбоза в популяции (по данным двух мета-анализов Kim R.J, Becker R.C., 2003 и Zheng Ye et al., 2006)

Тромбофилия	ОР (95% ДИ)
Фактор V Лейден	1,17 (1,08-1,28)
Протромбин 20210А	1,31 (1,12-1,52)
ИАП-1 [-675] 4G	1,06 (1,02-1,10)
МТГФР 677ТТ	1,20 (1,02-1,41)
Фактор VII 10976А, GPIa 807Т, GPIIb [-5]С, GPIIIa 1565Т	Не значимо

Маркеры активации свертывания крови

Тромбин образуется и действует локально. Поэтому оценить его образование можно лишь косвенно по маркерам активации свертывания, которые вымываются потоком крови из зоны образования. Исследованию 6-ти из них уделялось наибольшее внимание (табл. 4). Наиболее значимыми для диагностики оказались те, которые отражают образование фибрина, а из них — Д-димер. Его отличительными характеристиками являются относительно высокая концентрация,

Таблица 3

Врожденные тромбофилии и риск ишемического инсульта у женщин: число больные/контроль и относительный риск ишемического инсульта у женщин в возрасте до 49 лет (Slooter A. et al., 2005)

Фактор	ФакторV	Фактор V Leiden	МТГФР C677T CC/CT	МТГФР C677T TT
Оральные контрацептивы (-)	83/463 ОР=1	2/24 ОР=0,4 (0,1-1,9)	82/441 ОР=1	10/46 ОР=1,1 (0,5-2,4)
Оральные контрацептивы (+)	82/254 ОР=2,6 (1,7-4,0)	12/16 ОР=11,2 (4,3-29)	85/248 ОР=2,8 (1,8-4,3)	16/23 ОР=5,4 (2,4-12)
Курение (-)	109/477 ОР=1	10/35 ОР=1,6 (0,7-3,6)	110/472 ОР=1	16/41 ОР=1,4 (0,7-2,8)
Курение (+)	56/242 ОР=1 (0,7-1,5)	4/5 ОР=6,3 (1,3-31)	57/219 ОР=1 (0,7-1,5)	10/28 ОР=1,7 (0,7-4,1)

что упрощает определение, и большая продолжительность циркуляции в кровотоке. Последнее повышает значимость Д-димера как маркера тромбозов, т.к. активация свертывания может протекать волнообразно, но ограничивает возможность использования этого показателя как маркера эффективности (достаточности) фармакологической антикоагуляции. Определение Д-димера пока не может помочь в оптимизации терапии гепаринами.

Таблица 4

Маркеры активации свертывания крови

Маркер	Концентрация в норме	Время полувыведения
Фактор VIIa	≤ 0,1 нМ	2,5 час
Фрагмент 1+2	≤ 0,7 нМ	1,5 час
Комплекс ТАТ	≤ 0,015 нМ	1 час
Фибринопептид А	≤ 1,5 нМ	5 мин
Фибрин-мономер	≤ 15 нМ	3-12 час
Д-димер	≤ 5 нМ	3-12 час

Что измеряется с помощью диагностикумов на Д-димер?

По определению Д-димер — это один из конечных продуктов деградации поперечно сшитого фибрина. Именно его используют для иммунизации мышей и выбора антител, которые узнают новую структуру (назовем её Д-Д), образующуюся при взаимодействии двух Д-доменов фибриногена, но не реагируют с нативным фибриногеном.

В действительности Д-Д-структура появляется уже на стадии образования «растворимых комплексов фибрин-мономеров» (РКФМ), которые остаются растворимыми до тех пор, пока их концентрация не достигнет критической (рис. 3). Антитела к Д-димеру взаимодействуют со всеми производными фибриногена, содержащими Д-Д-структуру. В их число входят как собственно Д-димер, образующийся в результате лизиса тромбов, так и РКФМ, которые образуются в результате активации свертывания крови и являются предшественниками тромбов. Подтверждение этого получено в исследовании FАСТ [11], в котором сравнение данных определений с использованием 23 диагностикумов на Д-димер и 5 на РКФМ* показало, что корреляция между РКФМ и Д-димером примерно такая же, как и между значениями Д-димера, определенными с разными диагностикумами, и составляет от 0,62 до 0,98. Кроме этого было выявлено, что разные диагностикумы на Д-димер на порядок отличаются по чувствительности к высоко- и низкомолекулярным производным, т.е. к РКФМ и собственно Д-димеру.

Различия в чувствительности к разным производным фибриногена не столь важны, когда определение Д-димера используется для диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ)/тромбоэмболии легочной артерии

* Речь идет о диагностикумах, в которых определение основано на использовании антител, или способности плазмы стимулировать активацию плазминогена тканевым активатором плазминогена. Выпускаемый в России под сходным названием о-фенантролиновый тест относится к паракоагуляционным, диагностическая значимость которых из-за низкой чувствительности и специфичности представляется сомнительной.

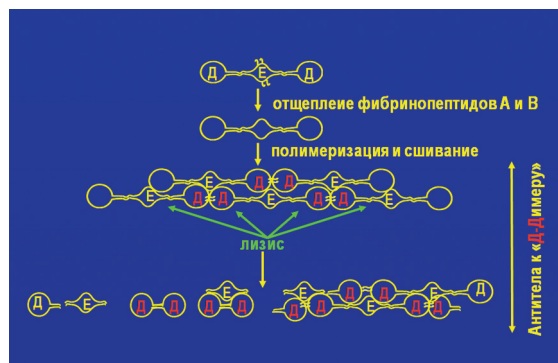


Рисунок 3. Схема образования и расщепления фибрина.

(ТЭЛА). Во-первых, в плазме больных ТГВ повышается уровень и высоко- и низкомолекулярных производных. Во-вторых, для каждого метода установлено свое «пограничное значение». Однако стандартизация теста крайне необходима, т.к. в ряде больших исследований показано, что уровень Д-димера может быть более значимым предиктором осложнений атеротромбоза, чем традиционные клинические и биохимические.

Диагностическая значимость Д-димера

Д-димер является высокочувствительным маркером венозных тромбозов. Благодаря разработке экспресс методов анализа, приближающихся по чувствительности к 100%, определение Д-димера стало первым шагом в алгоритме диагностики ТГВ/ТЭЛА. При нормальном уровне Д-димера и невысокой клинической вероятности диагноз исключается, а при повышенном Д-димере больному проводятся дальнейшие исследования [12-13]. Анализ большого числа наблюдений показал, что вероятность не выявления ТГВ при таком подходе очень низкая (табл. 5), и он позволяет на ~30% снизить назначение инструментальных исследований.

При высокой чувствительности теста его специфичность как маркера ТГВ не превышает 50%. Это обусловлено тем, что свертывание крови повышается при многих заболеваниях, а также с возрастом, у лежачих больных, при травмах и у беременных. Ещё одним важным фактором, который ограничивает значимость определения

Таблица 5

Осложнения в течение 3-х месяцев у больных с подозрением на тромбоз глубоких вен нижних конечностей и нормальным уровнем Д-димера, которым дальнейшее обследование не проводилось и антикоагулянты не назначались

(ten Cate-Hoek A.J., Prins M.H., 2005)

Метод определения Д-димера	Клиническая вероятность	Эпизоды ТГВ / Кол-во больных	Риск ТГВ (95% ДИ)
Качественный	Низкая	3/712	0,42 (0,1-1,2)
Качественный или количественный	Низкая	5/534	0,94 (0,3-2,2)
Количественный	Низкая + средняя	2/958	0,21 (0-0,83)

Д-димера, является «возраст тромба». При длительности симптомов более 2 недель чувствительность Д-димера как маркера ТГВ снижается [14].

Снижение чувствительности Д-димера с увеличением «возраста» тромба, а также то, что его специфичность как маркера ТГВ не превышает 50%, на наш взгляд является косвенным подтверждением того, что Д-димер является в первую очередь маркером гиперактивации свертывания крови. Это согласуется с данными исследования FАСТ, в котором электрофоретический анализ показал, что в плазме больных ТГВ большая часть производных фибриногена, реагирующих с антителами к Д-димеру, имеет мол. массу выше, чем фибриноген. Если это так, то не может ли уровень Д-димера быть критерием, определяющим необходимость назначения или продолжения антикоагулянтной терапии?

Ответить на этот вопрос должно было многоцентровое исследование PROLONG, первая фаза которого завершилась, но его решено было продолжить, т.к. результаты оказались несколько неожиданными [15]. В этом исследовании, как и в ряде других, у больных ТГВ/ТЭЛА, получавших антагонисты витамина (АВК) в течение

≥3 месяцев, уровень Д-димера, определенный через 1 месяц после прекращения лечения варфарином, оказался предиктором ретромбозов. Больные с повышенным Д-димером рандомизировались в две подгруппы — возобновления лечения АВК и контрольную. В подгруппе больных с повышенным Д-димером, которым возобновили терапию АВК, суммарная частота осложнений (ретромбозы + кровотечения) оказалась значительно ниже, чем в контрольной подгруппе (2 против 10,9 на 100 человеко-лет), и даже несколько ниже, чем у больных с нормальным Д-димером, у которых частота ретромбозов составила 4,4 на 100 человеко-лет (рис. 4). Таким образом, результаты первой фазы исследования показали, что больным с повышенным Д-димером целесообразно возобновить лечение АВК. Однако из-за относительно высокой частоты ретромбозов у больных с нормальным Д-димером этот показатель не может служить критерием оптимизации дальнейшего лечения. Авторы предположили, что однократное определение Д-димера недостаточно информативно и исследование решено было продолжить, включив в него периодическое измерение Д-димера после прекращения первого курса лечения АВК.

Таблица 6

Связь факторов свертывания и маркеров воспаления с риском ИБС (M.Woodward et al., 2007)

Маркёр	ОР при сравнении 1 и 3 терцилей значений показателя (однофакторный анализ)	ОР при сравнении 1 и 3 терцилей значений показателя (многофакторный анализ)
С-реактивный белок	2,9 (p=0,0005)	1,96 (p=0,1)
Фибриноген	1,79 (p=0,006)	0,62 (p=0,29)
Фактор фон Виллебранда	1,69 (p=0,02)	1,24 (p=0,57)
Интерлейкин-6	2,84 (p<0,0001)	2,79 (p=0,03)
Д-димер	3,52 (p<0,0001)	3,1 (p=0,01)
ТАП	2,76 (p<0,0001)	1,1 (p=0,81)
Лп(а)	1,51 (p=0,03)	1,03 (p=0,95)



Рисунок 4. Д-димер и риск осложнений у больных, получавших АВК после 1-го эпизода не спровоцированной ТГВ/ТЭЛА, рандомизированных в группы возобновления лечения и контроля (по материалам исследования Palareti G. et al., 2006).
АВК — антагонисты витамина К.

Тромбоз является основной причиной развития осложнений атеросклероза. Неудивительно, что Д-димер проявил себя как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в ряде проспективных исследований. В таблице 6 представлены данные одного из популяционных исследований, в котором наряду с традиционными клиническими и биохимическими факторами риска, анализировалась значимость факторов свертывания крови и маркеров воспаления. Примечательно, что при включении в многофакторный анализ всех исследованных показателей независимыми предикторами ИБС оказались Д-димер и интерлейкин-6.

Скрининговые тесты и контроль антикоагулянтной терапии

Нарушения системы гемостаза по клиническим проявлениям могут быть отнесены к трем вариантам: тромбозы, кровотечения и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Лабораторные исследования призваны выявить по возможности причины этих заболеваний, определить степень функциональных нарушений и обеспечить контроль терапии выявленных нарушений. Лабораторные тесты должны иметь установленные:

- чувствительность и специфичность;
- метод калибровки (стандартизации);
- систему контроля качества.

Алгоритм диагностики нарушений гемостатических функций должен строиться стандартно — от скрининговых тестов (табл. 7) к специальным. Активация свертывания крови является сложным многофакторным процессом, но благодаря наличию определенной последовательности реакций активации можно, используя всего 3 лабораторных теста — ПТ, АЧТВ и фибриноген, выявить клинически значимые нарушения свертываемости крови, если они обусловлены дефицитом плазменных компонентов этой системы. Исключение составляют ФХIII и фактора фон Виллебранда, если его аномалия не является причиной дефицита ФVIII. Необходимость выполнения других скрининговых тестов и алгоритм дальнейших исследований определяется результатами этих анализов и предполагаемым диагнозом.

Подчеркнем две важные особенности ПТ-теста и АЧТВ:

1. Они выполняются при добавлении избытка активаторов.
2. Регистрируют начальную фазу образования тромбина.

Таблица 7

Диагностика нарушений гемостатических функций: скрининговые тесты

ОСНОВНЫЕ ТЕСТЫ
Протромбиновый тест
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время
Фибриноген
Д-димер
Фактор фон Виллебранда
Тромбиновое (рептилазное) время
НЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ ТЕСТЫ
Время свертывания крови
Каолиновое и кефалиновое время
Тромбоэластография
Время лизиса эуглобулинов
Время кровотечения
Агрегация тромбоцитов

Поэтому они позволяют выявить дефицит факторов и контролировать антикоагулянтную терапию, но мало информативны для выявления гиперкоагуляции. Реактивы содержат избыток фосфолипидов. Поэтому прием больными препаратов, ингибирующих активацию тромбоцитов, не влияет на результат ПТ-теста и АЧТВ, даже если они выполняются на цельной крови.

Такие тесты как время свертывания, каолиновое и кефалиновое время, а также тромбоэластография зависят от тех же факторов, что и 3 первых теста, но не стандартизованы. Время лизиса эуглобулинов, время кровотечения и агрегация тромбоцитов могут дать дополнительную информацию, но сложности стандартизации и отсутствие надежной системы контроля качества ограничивает их диагностическую значимость.

Агрегация тромбоцитов

Наиболее распространенным методом исследования функциональной активности тромбоцитов является оптическая агрегатометрия. Тест с успехом применяется для выявления тромбоцитопатии (синдром Бернара-Сулье, тромбоастения Гланцманна) и определения фактора фон Виллебранда по индуцированной ристомидином агрегации фиксированных тромбоцитов. Значимость агрегатометрии в оценке риска тромбозов и контроле антитромботической терапии пока не установлена. Среди многих причин, которые могут ограничивать возможности агрегатометрии, отметим на наш взгляд главные:

- зависимость от преаналитических условий;
- разнообразие приборов и методик;
- отсутствие системы контроля качества;
- тест не отражает образование тромбина — ключевого фермента, определяющего стабильность тромбов.

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время

В этом тесте активируется «внутренний» путь свертывания крови, который зависит от



Рисунок 5. Факторы и реакции, активирующиеся в АЧТВ и протромбиновом тесте. ПТ-тест зависит от факторов VII, X, V, II и фибриногена. Из-за использования высокой концентрации тромбопластина начальная активация фактора X и протромбина обеспечивается практически полностью комплексом фактор VII-ТФ. АЧТВ зависит от всех плазменных факторов свертывания за исключением факторов VII и XIII. Реакцией, лимитирующей скорость, является активация фактора VIII, которая контролируется антитромбином.

всех плазменных факторов свертывания за исключением ФVII и XIII (рис. 5). Лимитирующей скоростью реакции является активация тромбином ФVIII. Эта реакция контролируется антитромбином и зависит от присутствия гепарина. Поэтому АЧТВ используется как для выявления дефицита факторов, так и для контроля терапии нефракционированным гепарином (НФГ). Результат теста обычно представляют в виде секунд свертывания с указанием диапазона нормальных значений, или отношения — время свертывания плазмы больного, деленное на время свертывания нормальной плазмы.

Время забора крови для определения уровня гепарина зависит от способа введения. При перфузионном введении кровь может забираться в любое время, при внутривенном введении — за 1 час до следующей инъекции, а при подкожном — между двумя инъекциями. В дополнение к АЧТВ необходимо периодически контролировать уровень тромбоцитов во избежание развития индуцированной гепарином тромбоцитопении.

В течение длительного времени считалось общепринятым, что терапевтическому уровню антикоагуляции НФГ (0,3-0,7 анти-Ха Ед/мл) соответствует удлинение АЧТВ в 1,5-2,5 раза. Одна-

ко исследования, выполненные в последние годы, показали, что современные реактивы имеют высокую чувствительность к гепарину и верхняя граница терапевтической области для некоторых из них может соответствовать 6-ти кратному удлинению АЧТВ. Поэтому Американская коллегия торакальных врачей рекомендует лабораториям самостоятельно установить терапевтическую область, определив АЧТВ для плазм, содержащих 0,3 и 0,7 анти-Ха Ед/мл НФГ [17].

Следует отметить, что кроме универсальных реактивов ряд фирм выпускают реактивы специально адаптированные для конкретных задач — контроля терапии НФГ, или выявления волчаночных антикоагулянтов.

Недостатком АЧТВ, как метода контроля терапии НФГ, является зависимость теста от многих факторов. Дефицит факторов свертывания, антитромбина, или повышенный уровень продуктов деградации фибриногена (например, при синдроме ДВС) увеличивает чувствительность теста, а повышенный уровень фибриногена, фактора VIII и активация тромбоцитов ее снижают. Более точный мониторинг терапии гепаринами обеспечивает определение анти-Ха активности, на которое перечисленные выше факторы не влияют.

Анти-Ха активность

В этом тесте исследуемая плазма предварительно инкубируется с фактором Ха в присутствии экзогенного антитромбина, затем остаточная активность фактора Ха измеряется в клоттинговом или хромогенном тесте. Этот метод может использоваться и для контроля терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Контроль терапии низкомолекулярными гепаринами

Благодаря высокой биодоступности применение НМГ обычно не требует лабораторного контроля. Исключение составляют младенцы, беременные, больные с избыточной массой тела (≥ 150 кг) и нарушением почечной функции (клиренс креатинина < 30 мл/мин) при назначении

терапевтических доз. В этих случаях во избежание накопления НМГ рекомендуется определять уровень анти-Ха активности в точке, соответствующей пику абсорбции применяемого препарата. Вероятность развития тромбоцитопении при лечении НМГ ниже, чем при НФГ, но для повышения безопасности терапии необходимо периодически контролировать уровень тромбоцитов.

Протромбиновый тест

В ПТ-тесте активируются реакции «внешнего» пути свертывания крови (рис. 5). Тест зависит от 5-ти факторов, 3 из которых являются витамин К-зависимыми. Это определило его место в диагностике — выявление дефицита факторов VII, X, V, II и фибриногена и контроль терапии АВК. Реактивом является частично очищенный экстракт ткани мозга (тромбопластин), содержащий тканевой фактор и фосфолипиды. Он должен содержать добавки, инактивирующие терапевтические дозы гепарина, т.к. нередко ситуации, когда подбор дозы АВК осуществляется на фоне терапии гепарином.

Особенностью ПТ-теста является необходимость использования двух систем калибровки и представления результатов — % протромбина по Квику и Международного Нормализованного Отношения (МНО), а контроль качества должен обязательно включать образцы с патологическим уровнем значений. Вероятность выявления систематической ошибки в вычислении МНО будет больше при использовании патологической плазмы, чем нормальной. Желательно использовать контрольные образцы со значениями вблизи верхней и нижней границ терапевтической области (40-20% – ПТ, МНО 2-3,5).

Калибровка по методу Квика основана на определении времени свертывания серии разведений пула плазм крови доноров, в котором активность факторов протромбинового комплекса принимается за 100%. Представление результата ПТ-теста в виде % от нормы используется при подозрении на дефицит факторов и для мониторинга коагулопатии потребления. Нормальные значения составляют $\geq 70\%$. Патологическая

значимость величины, превышающей 100%, не установлена.

Другой метод калибровки — система МНО — заключается в определении международного индекса чувствительности тромбопластина (МИЧ), который вычисляется по отношению к первичному стандарту, чувствительность которого была принята за 1. Этот метод калибровки основан на наличии линейной зависимости между логарифмами протромбинового времени, измеренного с разными тромбопластинами, у больных, находящихся в стабильной фазе терапии АВК. Это позволяет с помощью возведения в степень равную значению МИЧ скорректировать различия в определении протромбинового отношения, обусловленные использованием разных тромбопластинов.

$$МНО = \left[\frac{\text{протромбиновое время больного}}{\text{среднее нормальное протромбиновое время}} \right]^{\text{МИЧ}}$$

Наиболее вероятной причиной систематических отклонений вычисления МНО является ошибка в определении знаменателя формулы — среднего нормального протромбинового времени. Наибольшей точности определения удастся достичь при использовании в качестве этого показателя среднего геометрического протромбинового времени плазм как минимум 20 здоровых доноров обоих полов и разного возраста. Нередки ситуации, когда вместо этого показателя используется время свертывания пула плазм доноров, или коммерческая «нормальная плазма».

У больных, принимающих АВК, МНО необходимо определять:

- ежедневно, начиная со 2-3 дня приема до стабилизации показателя: пока не будут получены близкие значения 2-х смежных определений, соответствующие терапевтической области;
- 2-3 раза в неделю в течение первых 2 недель;
- не менее 1 раза в месяц, если не меняется доза АВК, или сопутствующая терапия;
- через 1 неделю после перехода на новую партию препарата.

Для помощи в подборе дозы АВК разработано несколько компьютерных программ, одна из них находится в свободном доступе по адресу: www.warfarindosing.org.

Внедрение системы МНО, которая специально разрабатывалась для обеспечения контроля терапии АВК, значительно повысило сопоставимость результатов определений, выполненных в разных лабораториях, или с разными тромбопластинами. Однако необходимо помнить, что значения МНО, определенные с разными тромбопластинами, в первые дни лечения, т.е. до стабилизации показателя, или при превышении МНО >4,5, т.е. за пределами калибровки, могут существенно различаться.

Определение протромбина в капиллярной крови. Использование капиллярной крови для анализа представляется привлекательным, т.к. не требует пункции вены, однако при кажущейся простоте, в действительности сопряжено с рядом проблем.

Первая заключается в большей вероятности активации свертывания при заборе капиллярной крови. Кровь, проходя через поврежденную ткань, контактирует с тромбогенной поверхностью и может активироваться. Это увеличивает вероятность преданалитической ошибки. Поэтому продолжительность забора капиллярной крови является критически важной для качества определения. В капилляре кровь с антикоагулянтом практически не перемешивается, поэтому предварительный забор цитрата в капиллярную проблему не решает.

Вторая связана с влиянием величины гематокрита на результат теста. При внесении пипеткой стандартного объема цельной крови объем плазмы и, следовательно, концентрация факторов в реакционной смеси будет зависеть от величины гематокрита. Подчеркнем, что коррекция объема цитрата в зависимости от уровня гематокрита обеспечивает только сохранение стандартного соотношения между антикоагулянтом и плазмой. На объем плазмы в аликвоте крови эта коррекция не влияет.

Определение протромбина в капиллярной крови возможно с применением комбинированных реактивов, в состав которых кроме

тромбопластина входит фибриноген и фактор V. Эти добавки обеспечивают возможность определения с использованием всего 10-20 мкл капиллярной крови. Такой реактив должен быть прекалиброван и содержать номограмму для коррекции влияния гематокрита на результат теста. В домашних условиях определение протромбина возможно с использованием портативных приборов, которые снабжаются прекалиброванными картриджами.

Фибриноген

Определение Фг должно входить в число скрининговых методов, т.к. он является:

- фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- белком острой фазы;
- маркером развития коагулопатии потребления.

Наиболее часто для определения фибриногена используется метод Клаусса. В некоторых моделях автоматических анализаторов предусмотрена возможность определения Фг параллельно с определением протромбина, АЧТВ, или тромбинового времени по величине светорассеяния после образования сгустка. На биохимических анализаторах определение возможно с применением «кинетического» метода с рептилазой, или иммунологических.

Литература

1. Бутенас С., Манн К.Г. Свертывание крови (обзор). Биохимия 2002, 67, 5-15.
2. Spronk H., Govers-Riemslog J.W.P., ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. BioEssays 2003; 25: 1220-1228.
3. Crawley J.T.B., Zanardelli S., Chion C.K.N.K., Lane D.A. The central role of thrombin in hemostasis. J Thromb Haemost 2007; 5 (suppl. 1): 95-101.
4. Nicolaidis A.N., Breddin H.K., Carpentier P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Int Angiol 2005; 24: 1-26.
5. Folsom A.R. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: An epidemiologic view. Thromb Haemost 2001; 86: 366-373.
6. Казан-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Староверов И.И. и соавт. Коагулологические особенности у больных инфарктом миокарда при раннем спонтанном и медикаментозном восстановлении коронарного кровотока. Кардиология 1994; №11: 4-10.
7. Juhan-Vague I., Alessi M-C., Mavri A., Morange P.E. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost 2003; 1: 1575-1579.
8. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. Am Heart J 2003; 146: 948-57.
9. Ye Z, Liu EHC, Higgins JPT, Keavney BD, Lowe GDO, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. The Lancet 2006; 367: 651-658.
10. Slooter AJC, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, van der Graaf Y, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. J Thromb Haemost 2005; 3: 1213-1217.
11. Dempfle C.-A., Zips S., Ergül H., Heene D.L. and the FACT study group. The fibrin assay comparison trial (FACT). Evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. Thromb Haemost 2001; 85: 671-678.
12. ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost 2005; 3: 2465-2470.
13. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. J Thromb Haemost 2008; 6: 1059-1071.
14. de Bastos MRD, Bogutchi T, Carneiro-Proietti ABF, Rezende SM. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006; 4: 2079-2080.

15. *Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al.* for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-1789.
16. *Woodward M, Rumley A, Welsh P, MacMahon S, Lowe G.* A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1795-1800.
17. *Hirsh J, Bauer K, Donati M.B., Gould M., Samama M.M., Weitz J.I.* Parenteral anticoagulants: American College Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 141-159.

ВОЗДЕЙСТВИЯ НА УРОВНИ ЛИПИДОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ДАННЫЕ

Н.А. Грацианский

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

К настоящему времени в целом нет сомнений в необходимости воздействия на уровни липидов во вторичной профилактике у больных коронарной болезнью и у людей, имеющих ее эквиваленты. Определены целевые уровни холестерина (ХС)О липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Признано, что предпочтительными средствами достижения этих уровней являются статины [1].

Однако продолжают уточняться некоторые конкретные детали (часто чрезвычайно важные), имеющие отношение к эффективности воздействий на липиды у некоторых категорий пациентов (в частности у больных старших возрастных групп, у больных с явной сердечной недостаточностью, у пациентов, уже имеющих довольно низкие уровни ХСЛНП, и т.д.). В 2008 году были опубликованы результаты исследований, представивших важную информацию для суждения о целесообразности активной гиполипидемической терапии этих категорий больных.

Положение об эквивалентах коронарной болезни сердца (КБС), к которым отнесен сахарный диабет, было выдвинуто еще в III докладе «Лечение взрослых» (ДЛВ) Национальной образовательной программы по холестерину (НОПХ) США [2]. Соответственно целевые для КБС уровни ХСЛНП были распространены и на диабет. Эти уровни были признаны и профессиональными организациями специалистов по диабету, в частности Американской Диабетической Ассоциацией. Однако для окончательного убеждения врачей в необходимости добавления еще одной группы средств к лечению больных, основным у которых на протяжении длительного времени считалось достижение удовлетво-

рительного контроля гликемии (сравнительно недавно стал считаться еще и контроль артериального давления), были желательны очень убедительные данные. К настоящему времени такие данные уже получены.

Что касается первичной профилактики, то здесь положение несколько иное. Более или менее определено отношение к людям с явной гиперхолестеринемией, в особенности имеющим и другие факторы риска и, таким образом, высокий общий риск возникновения атеросклеротического заболевания сосудов и их осложнений. Стратегия профилактических мер у этих людей подчиняется положениям III ДЛВ НОПХ и при высоких уровнях ХСЛНП подразумевает применение гиполипидемических средств, в частности статинов [2]. Однако до недавнего времени было мало сведений о стойкости снижения риска, достигнутого у них применением медикаментов в течение нескольких лет контролируемого испытания.

Сравнительно давно на основании анализа данных AFCAPS выдвинута гипотеза о целесообразности использования маркера воспаления С-реактивного белка (СРБ) в первичной профилактике в качестве ориентира для решения о включения статина в комплекс мер по первичной профилактике [3]. В конце 2008 года опубликованы результаты испытания JUPITER, в котором оценивалась правильность этой гипотезы [4].

Среди отличных от статинов гиполипидемических вмешательств на протяжении последнего года активно обсуждались давно ожидавшееся результаты изучения первого представителя класса ингибиторов всасывания холес-

терина в кишечнике эзетимиба в испытании с суррогатной конечной точкой ENHANCE [5].

Продолжают изучаться и комбинированные воздействия на разные липопротеины. Наиболее целесообразным представляется одновременное снижение ХСЛНП и повышение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [6]. В отношении последнего особенно перспективными в последнее время считались ингибиторы протеина, переносящего эфиры холестерина (ППЭХ) [7]. Несмотря на неблагоприятные результаты клинического изучения первого препарата этой группы торцетрапиба, исследования других ингибиторов ППЭХ не прекращены.

Статины во вторичной профилактике у больных старшего возраста (≥ 65 лет) с коронарной болезнью сердца

Преклонный возраст больных до сих пор смущает врачей, принимающих решение о целесообразности длительной терапии статинами. Во многом это объясняется сомнениями в возможности статина повлиять на риск смерти этих больных.

Ответ на вопрос о влиянии статинов на смертность пожилых пациентов от всех причин (а также на смертность от сердечнососудистых заболеваний, возникновение инфарктов миокарда и инсультов) был дан в мета-анализе данных испытаний эффективности статинов, в которые включались такие пациенты [8]. Основанием для включения в мета-анализ было включение лиц с документированной КБС 65 лет или старше, и не менее 6 месяцев наблюдения. Всего таких испытаний было 9, в них было 19569 участников в возрасте 65-82 года.

Смертность от всех причин была 15,6% на статине и 18,7% на плацебо, это означало относительное снижение риска смерти на 22% примерно за 5 лет (относительный риск 0,78; 95% ДИ 0,65 до 0,89) (рис. 1). Кроме того, у рандомизированных к статину были меньшими смертность от КБС (на 30%), частота нефатальных инфарктов миокарда (на 26%), инсультов (на 25%) (рис. 2) и потребность в процедурах реваскуляризации миокарда (на 30%). Расчетное число больных 65 лет и старше, которых необ-



Рис. 1. Статины во вторичной профилактике у больных старшего возраста.

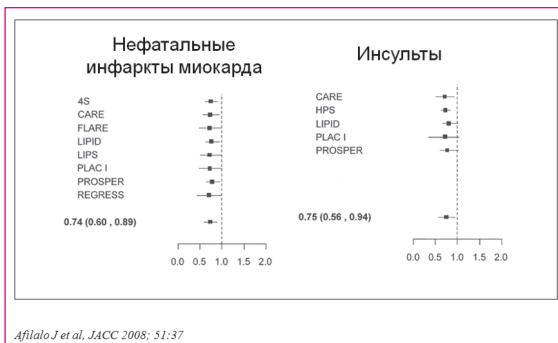


Рис. 2. Статины во вторичной профилактике у больных старшего возраста.

ходимо пролечить (очевидно, в течение 5 лет), чтобы спасти 1 жизнь — 28.

Основное заключение, которое позволил сделать этот мета-анализ: статины уменьшают смертность от всех причин у пожилых (65 лет и старше) больных КБС и выраженность этого эффекта существенно больше, чем это предполагалось на основании выполненных ранее оценок [8].

Применение статинов у пациентов с очень низкими уровнями ХСЛНП

Современные целевые уровни ХСЛНП для больных КБС и ее эквивалентов достаточно низки. С помощью статина в высокой дозе (80 мг/сут аторвастатина) они достигались и довольно длительно поддерживались у многих больных в нескольких крупных рандомизированных испытаниях. Это, согласно результатам испытаний,

оказалось не связанным с ощутимым увеличением риска мышечных и печеночных осложнений. Однако условия рандомизированных испытаний часто отличаются от повседневной клинической практики, поэтому желательны получение данных из крупных регистров, наблюдационных исследований, критерии включения в которые позволяют охватывать широкий контингент более «реальных» пациентов. С другой стороны, многие практические врачи уже разделяют точку зрения о целесообразности воздействий на липиды (в частности применения статинов) при КБС и ее эквивалентах независимо от исходного уровня ХСЛНП. Так как КБС и ее эквиваленты развиваются (или сохраняются несмотря на проводимое лечение) и у людей с низким содержанием липидов в крови, накапливаются сведения об использовании статинов при очень низком уровне ХСЛНП. Анализ этих сведений дает возможность оценить эффективность и безопасность использования статинов у больных с очень низкими уровнями ХСЛНП.

Специальное исследование, целью которого было изучение результатов лечения статинами пациентов с уровнями ХСЛНП ниже 60 мг/дл (1,55 ммоль/л) предприняли *Leeper N.J. и соавт.* [9]. Эти авторы проанализировали данные от 6107 последовательных больных с уровнями ХСЛНП менее 60 мг/дл (1,55 ммоль/л) в медицинском центре третичной помощи и в связанных с ним коммунальных клиниках. Терапия статинами была определена как рецепт, выписанный в течение 150 дней после того, как было получено низкое значение ХС ЛНП. Оценка ассоциации применения статинов с выживаемостью выполнялась с поправкой на предназначенность (propensity) к лечению статинами*.

* В наблюдационных исследованиях сравниваются результаты наблюдения групп людей, подвергаемых или не подвергаемых какому либо вмешательству, однако это вмешательство применяется или не применяется не случайным образом, а в зависимости от каких-то известных или неизвестных обстоятельств. В таких исследованиях некоторые участники заведомо имеют большую вероятность подвергнуться изучаемому вмешательству (например, получить изучаемое лекарство). Некоторые из известных характеристик этих людей могут предсказать, какому именно лечению они подвергнутся. Например, в современных условиях мужчина 50

Всего по крайней мере один рецепт на любое лекарство в течение 150 дней наблюдационного периода после регистрации низкого значения ЛНП получили 4295 пациентов (70%). Их средний возраст был 65 лет, у 43% предшествовало заболевание сердца, у 47% был сахарный диабет. Статины были назначены 2564 больным (60%) после того, как была зарегистрирована низкая величина ХСЛНП. На протяжении среднего наблюдения в течение $2,0 \pm 1,4$ лет было 510 случаев смерти. С учетом предназначенности (propen-

лет с явной стенокардией и стенозами на коронарной ангиограмме с очень большой вероятностью будет подвергнут чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с имплантацией стента. Предназначенность этого больного (propensity) к ЧКВ, ее предпрещенность очень велика. Велика предпрещенность использования статина у мужчины 50-60 лет с явной коронарной болезнью сердца и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП). В первом случае предпрещенность обуславливают значения набора следующих факторов: пола, возраста, наличия стенокардии и стенозов в коронарных артериях, во втором — пола, возраста, наличия коронарной болезни сердца и уровня ХСЛНП. При других значениях (например, в первом случае у женщины с неясным болевым синдромом, заставившим подозревать КБС, и с гемодинамически незначимым стенозом коронарной артерии) вероятность применения вмешательства (ЧКВ), propensity к нему, его предпрещенность очень мала. На основании этих факторов (обычно их учитывается гораздо больше, например, на предпрещенности ЧКВ влияют наличие сопутствующих заболеваний, локализация и распространенность изменений коронарных сосудов и др.) может быть с помощью сложных методов оценена вероятность принятия решения выполнить ЧКВ или воздержаться от него, т.е. вычислена оценка степени предпрещенности ЧКВ — предназначенности к этой процедуре — propensity score. Причем эта оценка может оказаться, например, одинаково низкой у молодой женщины с сомнительной КБС и без сопутствующих изменений печени и у мужчины 65 лет с тяжелой сердечной недостаточностью, ортопноэ, большой печенью и желтухой.

Естественно, сравнивать результаты лечения целесообразно у больных с одинаковой предназначенностью к процедуре. Т.е. сравнивать, например, эффективность статина в группе мужчин с КБС и гиперхолестеринемией с такими же мужчинами, а не с редкими женщинами с сомнительной КБС, у некоторых из которых врачи по каким-то соображениям все же применяют гиполлипидемическое средство.

В наблюдационных исследованиях этим целям служит расчет степени предпрещенности применения лечения (propensity score) и учет его при сравнении групп пациентов, у которых применялось или не применялось изучаемое вмешательство. (По *Joffe M.M., Rosenbaum P.R. Propensity Scores.* Am J Epidemiol 1999; 150: 327-333).

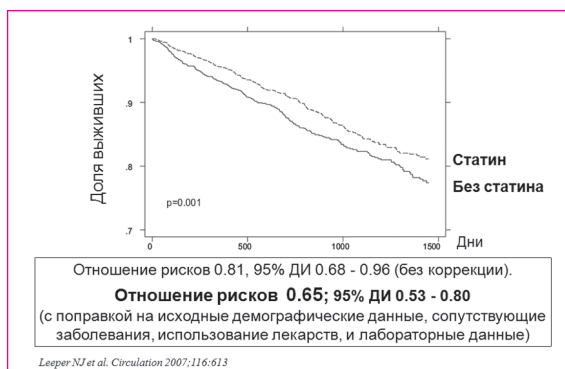


Рис. 2. Статины у пациентов с очень низким ХСЛНП. Кривые выживания Каплан-Мейер.

ситу) к получению статина, терапия статинами ассоциировалась с улучшенным выживанием (отношение рисков [ОР] 0.65; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,53 до 0,80) (рис. 3). Такая более низкая смертность отмечена также в подгруппах больных, уже получавших статины в исходном состоянии (ОР, 0,58; 95% ДИ, 0,38 до 0,88), у тех, у кого уровни ЛНП были экстремально низкими (<40 мг/дл [1,03 ммоль/л], n=623; ОР 0,51; 95% ДИ 0,33 до 0,79) (рис. 4), и у тех, у кого не было предшествовавшей ишемической болезни сердца (n=2438; ОР 0,58; 95% ДИ 0,42 до 0,80). Использование статинов не ассоциировалось с увеличением злокачественных опухолей, повышением трансаминаз, или рабдомиолизом.

Таким образом, согласно результатам этого исследования терапия статинами при очень низком исходном уровне ХСЛНП (<1,55 ммоль/л) представляется безопасной и ассоциируется с улучшенным выживанием [9].

Статины и сердечная недостаточность

Основания для применения статинов у больных сердечной недостаточностью существовали давно. Кроме теоретических предпосылок (разные плеiotропные эффекты, включая системное действие на эндотелий) имелись и данные обсервационных исследований, указывавшие на лучшие исходы у больных, получавших статины. Однако структура этих исследований не исключала возможности отбора врачами для терапии

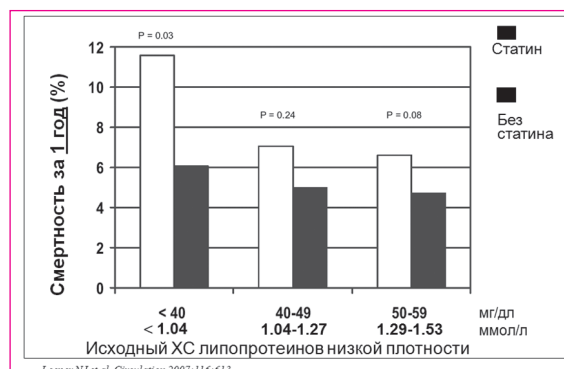


Рис. 4. Статины у пациентов с очень низким ХСЛНП. Смертность и исходная величина ХСЛНП.

статинами более легких больных (тех, у кого они считали целесообразным длительное профилактическое вмешательство). В крупные же рандомизированные испытания статинов пациенты с сердечной недостаточностью, как правило, не включались. В этих испытаниях положительное действие статинов у больных коронарной болезнью сердца выражалось в предупреждении острых коронарных событий, которые при хронической сердечной недостаточности относительно редки. Кроме того, неоднократно обнаруживалась отрицательная связь между уровнями холестерина крови и неблагоприятными исходами при сердечной недостаточности. Высказано предположение, что эта связь обусловлена тем, что липопротеины, содержание которых в крови отражает уровень холестерина, удаляют эндотоксины (бактериальные липополисахариды), поступающие в кровоток через стенку кишечника. При сердечной недостаточности эта стенка отекает и проницаемость ее для эндотоксинов может быть повышенной, а статины уменьшают содержание липопротеинов, способных связывать липополисахариды и препятствовать вызываемому ими выделению провоспалительных цитокинов [10].

Таким образом, окончательное заключение о целесообразности использования статинов для лечения сердечной недостаточности не могло быть сделано без специально спланированных рандомизированных испытаний. К настоящему времени закончены 2 таких испы-

тания (CORONA и GISSI-HF). В обоих использовался розувастатин и оба дали отрицательный результат.

CORONA

В испытании CORONA — розувастатин у больных более старшего возраста с систолической сердечной недостаточностью (Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure) [11] — эффективность и безопасность применения розувастатина в дозе 10 мг/сут оценивались у 5011 пожилых (в возрасте 60 лет и старше) больных ишемической болезнью сердца с признаками сердечной недостаточности II-IV класса по Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) и фракцией выброса не выше 40% (не выше 35% при II классе NYHA) [11].

Эти больные были случайным образом распределены к получению 10 мг/сут розувастатина или плацебо. Первичным составным исходом были смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт. Вторичные исходы включали смерть от любой причины, любое коронарное событие, смерть от сердечнососудистых причин, и число госпитализаций.

Длительное применение розувастатина сопровождалось выраженными стабильными изменениями уровней ХСЛНП и СРБ, которые стали на 45% (!) и 37,1% ниже соответствующих уровней в группе плацебо (оба $p < 0,001$) (рис. 5).

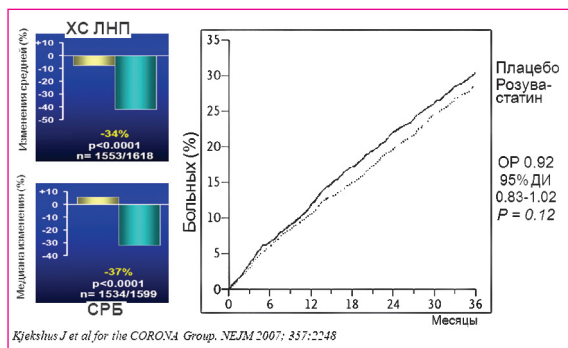


Рис. 5. CORONA. Изменение ХСЛНП, С-реактивного белка и первичный исход: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт.

Во время наблюдения в течение 32,8 месяцев (медиана) первичный исход имел место у 692 больных в группе розувастатина и 732 больных в группе плацебо (отношение рисков 0,92, 95% ДИ от 0,83 до 1,02, $p=0,12$) (рис. 5). Умерли соответственно 728 и 759 больных (отношение рисков 0,95, 95% ДИ 0,86 до 1,05, $p=0,31$). Не было достоверных различий между двумя группами по общему числу коронарных событий и числу случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. Таким образом, не отмечено каких-либо достоверных отличий группы вмешательства от группы плацебо ни по частоте принятого в испытании первичного исхода, ни по частоте возникновения его компонентов.

Однако согласно заранее запланированному вторичному анализу в группе розувастатина оказалось меньше госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (2193), чем в группе плацебо (2564) ($p < 0,001$). Другим положительным результатом испытания было то, что в группе розувастатина не было избыточных эпизодов ни мышечных (имеющих отношение к мышцам), ни других нежелательных эффектов.

Таким образом, впервые в крупном рандомизированном испытании обусловленное статистическое существенное снижение ХСЛНП и даже СРБ у больных ишемической болезнью сердца не сопровождалось практически никаким положительным клиническим эффектом. Так как подобных испытаний других статинов не проводилось, невозможно дать определенный ответ на вопрос о том, бесполезно ли вообще снижение ХСЛНП у больных, соответствующих критериям включения в CORONA, или бесполезно его снижение именно розувастатином. Последнюю точку зрения выразил в частности автор комментария к публикации результатов CORONA Masoudi F.A., «... возможно, что даже хотя розувастатин и снизил уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и С-реактивного белка высокой чувствительности, на это лекарство не распространяются достоинства других статинов в отношении важных для здоровья исходов» [12].

Основное положительное в CORONA — то, что у довольно тяжелых больных (у большинства

отмечены признаки нарушения функции почек) длительное применение розувастатина в дозе 10 мг, вызвавшее значительное изменение уровней липидов, не сопровождалось увеличением нежелательных побочных явлений. В низкой дозе розувастатин оказался безопасным, правда у тех больных, кому он, очевидно, не был нужен.

GISSI-HF

В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 4574 пациента (средний возраст — 68 ± 11 лет) с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по классификации NYHA, независимо от ее причины и фракции выброса (GISSI-HF investigators. 2008) [13]. Сравнивались эффекты розувастатина 10 мг в сут ($n=2285$) и плацебо ($n=2289$). Медиана длительности наблюдения пациентов составила 3,9 лет. Первичными конечными точками были: (1) время до смерти и (2) время до смерти или время до госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин.

В группе розувастатина уровень ХСЛНП снизился с 3,16 до 2,15 (-32%) и 2,31 (-27%) ммоль/л соответственно через 1 и 2 года. В группе плацебо уровень ХСЛНП во время испытания практически не изменялся. В подгруппе из 626 пациентов был определен С-реактивный белок. Медиана снижения его уровня за 3 месяца в группе розувастатина была 0,45, в группе плацебо — 0,10 мг/л ($p=0,0195$)

Анализ данных «по намерению лечить» (intention-to-treat) дал следующие результаты: от всех причин умерли 657 (28,8%) пациентов в группе розувастатина и 644 (28%) — в группе плацебо (скорректированное отношение рисков равно 1,00; 95,5%ДИ [0,898-1,122]; $p=0,943$) (рис. 6). Не было различий и по другой первичной конечной точке: умерли или были госпитализированы в связи с сердечно-сосудистыми причинами 1305 (57%) пациентов в группе розувастатина и 1283 (56%) — в группе плацебо (скорректированное отношение рисков — ОР = 1,01, 99%ДИ 0,908-1,112, $p=0,903$) (рис. 7).

Так же, как и в CORONA, в GISSI-HF не выявлено преимуществ розувастатина ни в одной из

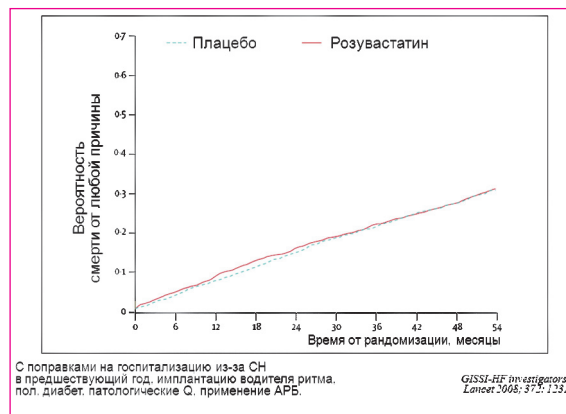


Рис. 6. GISSI-HF. Время до смерти от любой причины.

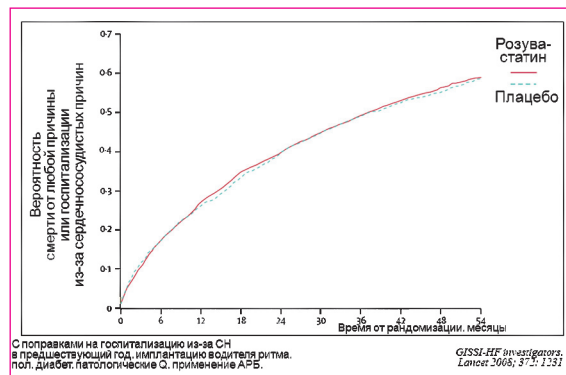


Рис. 7. GISSI-HF. Кривые Каплан-Мейер для времени до смерти от любой причины или госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин.

подгрупп, анализ которых планировался заранее (табл. 1).

Как в группе розувастатина, так и в группе плацебо наиболее частыми нежелательными эффектами были желудочно-кишечные расстройства — соответственно 34 (1%) и 44 (2%).

Таким образом, розувастатин в дозе 10 мг/сут в GISSI-HF, так же как в CORONA, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (в отличие от CORONA — любой этиологии), существенно снизив ХСЛНП и СРБ, не повлиял на клинические исходы. Так же, как и в CORONA, в этой дозе препарат оказался безопасным.

Авторы публикации результатов GISSI-HF сделали следующее заключение (GISSI-HF investigators. 2008 г.). «Результаты испытания

Таблица 1

GISSI-HF-статины: результаты в заранее выделенных подгруппах [13]

Показатели	Розувастатин Событий/больных (%)	Плацебо Событий/больных (%)	ОР (95%ДИ)
Возраст <70 лет (медиана)	606/1178 (51,4%)	575/1176 (48,9%)	1,08 (0,96-1,21)
Возраст ≥70 лет (медиана)	699/1107 (63,1%)	708/1113 (63,6%)	0,97 (0,88-1,08)
ФВЛЖ ≤40%	1166/2049 (56,9%)	1151/2064 (55,8%)	1,02 (0,94-1,11)
ФВЛЖ >40%	139/236 (58,9%)	132/225 (58,7%)	1,05 (0,83-1,33)
Ишемическая причина	588/909 (64,7%)	579/919 (63,0%)	1,03 (0,92-1,16)
Неишемическая причина	717/1376 (52,1%)	704/1370 (51,4%)	1,02 (0,92-1,13)
NYHA II	714/1398 (51,1%)	747/1462 (51,1%)	1,00 (0,90-1,10)
NYHA III или IV	591/887 (66,6%)	536/827 (64,8%)	1,02 (0,91-1,15)
Диабет	397/625 (63,5%)	364/571 (63,8%)	1,00 (0,87-1,16)
Без диабета	908/1660 (54,7%)	919/1718 (53,5%)	1,02 (0,93-1,12)
Общий ХС ≤4,97 ммоль/л†	685/1135 (60,4%)	676/1153 (58,6%)	1,06 (0,95-1,17)
Общий ХС >4,97 ммоль/л†	609/1131 (53,9%)	595/1118 (53,2%)	1,00 (0,89-1,11)

GISSI-HF могут помочь врачам в принятии следующих решений: Первое, не прописывать статины больным с сердечной недостаточностью неишемического происхождения. Второе, прекращать статины у больных с сердечной недостаточностью от ишемической причины, если врач убежден в бесполезности лекарства, или чтобы избежать использования множества лекарств, или чтобы не ухудшить приверженность (compliance) к другим лекарствам, эффективность которых при сердечной недостаточности доказана, и последнее, продолжать лечение в специфических случаях, когда врач, успокоенный доказанной безопасностью статинов в этой популяции больных, считает это полезным» [13].

Статины в руководстве Европейского Кардиологического Общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года

К моменту выхода документа Европейского Кардиологического Общества (2008 г.) были опубликованы только данные испытания CORONA. Соответственно рекомендация в отношении статинов базируется на них. Она сформулирована следующим образом: «У пожилых больных с симптомами хронической сердечной недостаточности и систолической дисфункцией,

вызванной коронарной болезнью сердца, может рассматриваться применение статинов с целью уменьшения госпитализаций из-за сердечной недостаточности» [14]. Однако в GISSI-HF различий между группами розувастатина и плацебо по частоте госпитализаций (как из-за сердечной недостаточности, так и вообще из-за сердечно-сосудистых причин) не было.

Снижающая холестерин терапия у людей с диабетом

Довольно давно и убедительно продемонстрировано, что терапия статинами снижает риск макрососудистых событий у больных сахарным диабетом. Однако на многие конкретные вопросы, касающиеся результатов применения статинов при диабете (и соответственно, показаний к их использованию) ответа не было. В частности неясным оставалось, как статины влияют на отдельные исходы, зависит ли это влияние от типа диабета, начального липидного профиля, других факторов.

Сотрудничество участников испытаний воздействий на уровень холестерина выполнили мета-анализ данных рандомизированных испытаний эффективности статинов, сравнив результаты в группах пациентов с диабетом и без

него [15]. Были проанализированы сведения от 18 686 человек с диабетом (1466 – типа 1 и 17 220 – типа 2) из 14 рандомизированных испытаний терапии статинами. В этих испытаниях участвовало также 71370 пациентов без диабета. Для представления результатов мета-анализа использованы оценки влияния на клинические исходы уменьшения ХСЛНП на 1 ммоль/л.

За время наблюдения в среднем в течение 4,3 года у людей с диабетом было 3247 основных сосудистых событий. Пропорциональное снижение смертности от всех причин у участников с диабетом составило 9% на 1 ммоль/л уменьшения ХСЛНП (отношение частот [ОЧ] 0,91, 99% ДИ 0,82-1,01; $p=0,02$), что было близко к её снижению на 13% у участников без диабета (0,87, 0,82-0,92; $p<0,0001$) (рис. 8). Этот результат отражал достоверное снижение сосудистой смертности (0,87, 0,76-1,00; $p=0,008$) и отсутствие изменений несосудистой смертности (0,97, 0,82-1,16; $p=0,7$) у пациентов с диабетом (рис. 8).

Уменьшение основных сосудистых событий у участников с диабетом составило 21% на 1 ммоль/л уменьшения холестерина ЛНП (0,79, 0,72-0,86; $p<0,0001$), что было близко к эффекту, наблюдавшемуся у участников без диабета (0,79, 0,76-0,82; $p<0,0001$) (рис. 9). У участников с диабетом произошло уменьшение инфарктов миокарда или случаев коронарной смерти, т.е. основных коронарных событий (0,78, 0,69-0,87; $p<0,0001$), процедур реваскуляризации миокарда (0,75, 0,64-0,88; $p<0,0001$), и инсультов (0,79, 0,67-0,93;

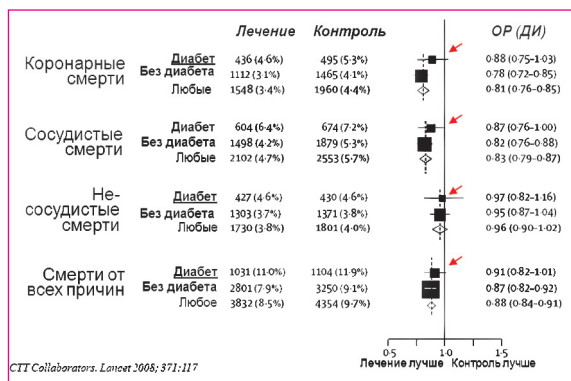


Рис. 8. Влияние снижения ХСЛНП на 1 ммоль/л на смертность от разных причин у участников с диабетом или без него.

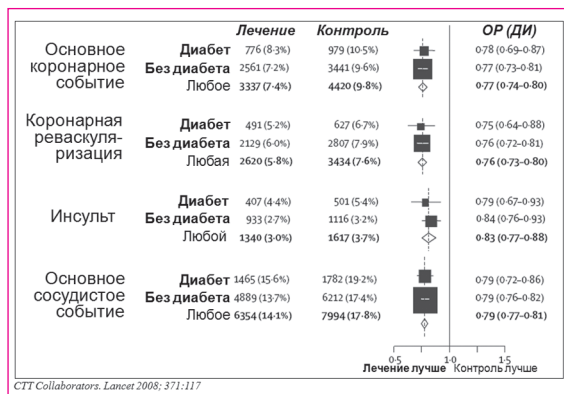


Рис. 9. Влияние снижения ХСЛНП на 1 ммоль/л на основные сосудистые события у участников с диабетом и без него.

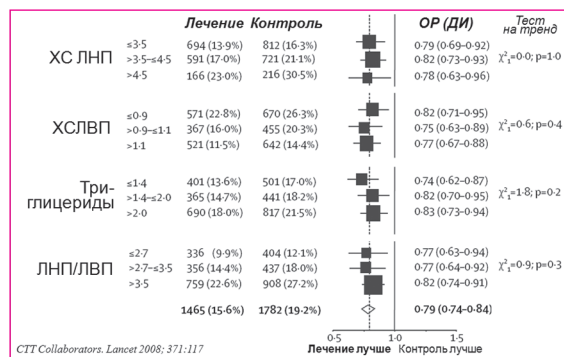


Рис. 10. Влияние снижения ХСЛНП на 1 ммоль/л на основные сосудистые события в зависимости от исходного профиля липидов у участников с диабетом.

$p=0,0002$) (рис. 9). В течение 5 лет уменьшение числа людей с основными сосудистыми событиями составило 42 на каждую 1000 человек с диабетом, распределенных к терапии статинами.

Эффекты терапии статином у пациентов с диабетом были сходными, независимо от наличия предшествующего истории сосудистого заболевания и от других исходных характеристик, в частности уровней липидов (рис. 10). Особенно важным было то, что уменьшение основных сосудистых событий было практически одинаковым при существенно повышенном ($>4,5$ ммоль/л) и относительно невысоком ($\leq 4,5$ ммоль/л) исходном уровне ХСЛНП (рис. 10).

Последний факт дал основание авторам мета-анализа заявить, что «терапия статинами должна

быть предусмотрена (рассмотрена) у всех людей с диабетом, имеющих достаточно высокий риск сосудистых событий» [15]. Как известно, риск сосудистых событий достаточно высок практически у всех больных диабетом. К редким случаям «с низким кратковременным абсолютным риском», когда применение статина нецелесообразно, авторы публикации мета-анализа относят, например, диабет 1 типа у детей. Учитывая, что величина пользы от статина зависит от достигнутого абсолютного снижения ХСЛНП, авторы считают, что терапия должна быть достаточно активной у всех больных диабетом, как с уже имеющимся сосудистым заболеванием, так и без него, причем независимо от липидного профиля [15].

Новые сведения об эффективности воздействий на уровни липидов в первичной профилактике атеросклеротических заболеваний

Мужчины с высоким риском. Результаты длительного наблюдения за участниками Западно-Шотландского исследования

Недавно одно из первых, уже признанных классическими, испытаний статинов — Западно-Шотландское исследование (West of Scotland Coronary Prevention Study) — вновь дало данные, убедительно демонстрирующие целесообразность воздействия на уровни липидов у людей

с гиперхолестеринемией, сочетающейся с другими факторами риска (т.е. с высоким общим риском осложнений атеросклеротического заболевания). Правда, эти данные только подтвердили правильность выраженного в документе НОПХ США отношения к таким людям, как имеющим эквивалент КБС и требующим такого же отношения к уровням липидов крови [2].

В Западно-Шотландском исследовании сравнивались статин правастатин и плацебо у мужчин с гиперхолестеринемией и другими факторами риска, не переносивших ИМ [16]. Средняя длительность применения статина или плацебо равнялась 5 годам. За это время в группе правастатина суммарная частота случаев смерти и от явной КБС и явного (подтвержденного) инфаркта миокарда снизилась с 7,9 до 5,5% ($p < 0,001$).

Продолжение наблюдения осуществлялось в течение примерно 10 лет после окончания исследования [17]. Через 5 лет после окончания исследования принимали статины 38,7% участников первоначальной группы статина и 35,2% участников первоначальной группы плацебо.

За период примерно 10 лет после окончания испытания риск смерти от КБС или возникновения нефатального инфаркта миокарда был 10,3% в исходной группе плацебо и 8,6% в группе правастатина ($P = 0,02$). За все время наблюдения, включая само испытание, частоты этих событий были 15,5% в группе плацебо и 11,8% — в группе правастатина ($P < 0,001$). Меньшими в группе правастатина были и частоты смерти от сердечнососудистых причин. Достоверно меньшей за весь период наблюдения была и частота случаев смерти от всех причин (рис. 11).

Таким образом, пятилетнее применение правастатина у людей с гиперхолестеринемией и факторами риска КБС (но не переносивших инфаркта миокарда) сопровождалось достоверным уменьшением коронарных событий в последующие 10 лет [17]. И это несмотря на то, что многие участники группы сравнения стали принимать статин.

Однако представленные данные относятся исключительно к мужчинам, так как только они включались в испытание WOSCOPS.

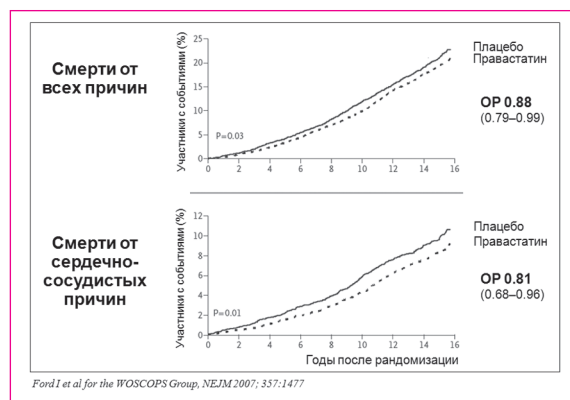


Рис. 11. Длительное наблюдение за участниками WOSCOPS.

Статин в первичной профилактике у женщин — исследование MEGA

Сведения об эффективности одного из статинов (того же правастатина) в первичной профилактике у женщин получены при анализе соответствующей подгруппы испытания MEGA, выполненного в Японии [18].

MEGA — проспективное рандомизированное открытое ослепленное исследование у пациентов с гиперхолестеринемией (5,69-6,98 ммоль/л) без КБС или инсульта. Эти пациенты распределялись в группы, в которых использовалась правастатин в дозе 10-20 мг/сут в сочетании с диетой или только диета. Продолжительность испытания — 5 лет или более. Первичная конечная точка — первое проявление КБС. Общее число пациентов 7832, из них женщин 5356.

Изменения ХС ЛНП у женщин были следующими: на диете наблюдалось снижение на 1,6%, 4,6%, и 4,9%, соответственно, через 1 год, 3 года и 5 лет, на правастатине (в сочетании с диетой) снижение было более выраженным — соответственно на 19,1%, 20,2%, и 19,1%.

Среди женщин частота сердечно-сосудистых событий была в 2-3 раза меньшей, чем у мужчин, причем в группе правастатина она оказалась существенно ниже, чем в группе только диеты. Эти различия не были достоверными (возможно сказала меньшая абсолютная частота событий), но их порядок был таким же, как и у мужчин (рис. 12). Наиболее важный результат заключался в том, что у женщин в возрасте 60 лет и старше в группе правастатина снижение риска КБС (на 45%), КБС и инфаркта мозга (на 50%), инсульта (на 60%) было существенно более выраженным, чем в группе диеты (рис. 13).

Таким образом, польза от воздействия на уровни липидов (применения правастатина) у женщин с гиперхолестеринемией без признаков сердечно-сосудистого заболевания была такой же, как у мужчин, причем она была более выраженной у женщин старшего возраста (>60 лет). Последнее, очевидно, является проявлением общей закономерности, согласно которой все активные вмешательства более эффективны у людей с более высоким риском. Для участия в MEGA было достаточно иметь изолированное

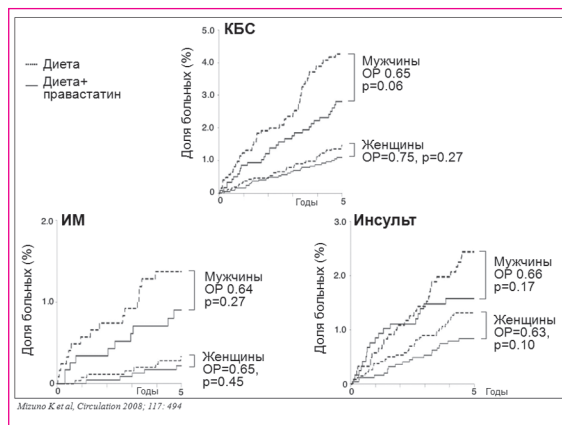


Рис. 12. MEGA: Основные конечные точки у мужчин и женщин.

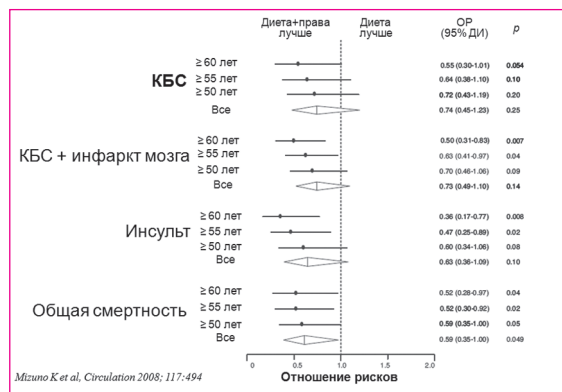


Рис. 13. MEGA: конечные точки, возраст женщин и эффект правастатина.

повышение холестерина в крови, и когда к нему добавлялся хотя бы один другой фактор риска (возраст ≥60 лет) превентивное применение статина оказывалось явно эффективным.

На основании полученного результата авторы сделали далеко идущий вывод, что применение статина должно быть рутинно рассмотрено у всех женщин с повышенными уровнями холестерина в качестве меры первичной профилактики (но, очевидно, все же особенно у достигших возраста 60 лет или старше) [18].

Испытание MEGA выполнено на японцах, имеющих многие конституциональные отличия от европеоидов и возможны оговорки при перенесении полученных в нем данных на представителей других групп населения земли, в том

числе и многих жителей Европейской части России. Однако к настоящему времени закончено и крупное испытание, в которое было включено относительно много женщин, представителей кавказской расы (европеоидов). Речь идет о JUPITER.

**Сверхнизкий уровень ХСЛНП в первичной профилактике у людей с повышенным С-реактивным белком.
Результаты испытания JUPITER**

Как известно, статины обладают противовоспалительным действием [19]. Оно в частности проявляется в снижении одного доступных для практики маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ). Это было продемонстрировано неоднократно, в том числе и в крупных рандомизированных испытаниях. В 2001 году *Ridker P.M. и соавт.*, анализируя данные исследования по первичной профилактике AFCAPS, обнаружили, что изучавшийся в нем ловастатин оказал положительное действие на частоту возникновения острых коронарных событий у людей с относительно низким (ниже медианы) ХСЛНП и с повышенным (выше медианы) СРБ [3]. Причем это действие оказалось практически таким же, как и у людей с повышенным (выше медианы) ХСЛНП. Это было первое указание на возможную правильность гипотезы, согласно которой уровень СРБ может служить ориентиром для применения статина независимо от уровня ХСЛНП. Гипотеза нуждалась в проверке в крупном рандомизированном испытании. Таким испытанием стало исследование JUPITER — Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (вариант перевода — Обоснование использования статинов в профилактике: испытание, в котором в качестве вмешательства оценивался розувастатин) [4].

Описание JUPITER. В JUPITER были включены 17802 человека (мужчины 50 лет и старше, женщины 60 лет и старше) без явного сердечно-сосудистого или воспалительного заболевания. Условиями для включения были повышенный (2 мг/л и более) С-реактивный белок, и невысокий (менее 130 мг/дл или 3.36 ммоль/л) ХСЛНП.

Одна из многих особенностей JUPITER — большое число женщин (6801) [4].

Авторы называют участников испытания здоровыми, хотя углубленного обследования для выяснения причины повышения СРБ у включавшихся пациентов не производилось. Включались люди, у которых не было критериев исключения и обследование ограничивалось определением показателей, необходимых для выявления этих критериев. Так в испытание могли быть включены люди с АД 190/100 мм рт. ст., с требующим постоянной коррекции гипотиреозом. У 41% (!) участников испытания диагностирован метаболический синдром, у половины индекс массы тела превышал 28, 16,6% по каким-то причинам регулярно принимали аспирин, около 16% курили на момент включения, у 11,5% имелись случаи преждевременной КБС в семье. Таким образом, очевидно, что в JUPITER включено много людей, у которых риск коронарных событий мог быть признан достаточно высоким и без информации об уровне СРБ.

Участники JUPITER были рандомизированы к приему 20 мг/сут розувастатина или плацебо. В группе розувастатина был достигнут и поддерживался уровень ХС ЛНП 55 мг/дл или 1.42 ммоль/л (медиана), на 37% снизился уровень СРБ, измеренного методом высокой чувствительности (табл. 2). Снижение ХСЛНП (и СРБ) сопровождалось достоверным положительным влиянием на первичную составную конечную точку (инфаркт миокарда, инсульт, процедура артериальной реваскуляризации, госпитализация из-за нестабильной стенокардии или смерть от сердечнососудистых причин), ее компоненты, и смертность от любой причины (табл. 3, рис. 14) [4]. Это влияние проявилось достаточно быстро, чтобы испытание, рассчитанное минимум на 4 года, было прекращено досрочно, когда медиана длительности наблюдения была равна 1,9 годам. Объявленной причиной прекращения было явно более низкое число событий, включая смерти от любой причины, в группе розувастатина.

Применение розувастатина и, соответственно, достигнутое с его помощью выраженное снижение ХСЛНП, не сопровождалось ни увеличением риска мышечных расстройств, ни уве-

Таблица 2

JUPITER. Уровни липидов и С-реактивного белка высокой чувствительности [4]

Время измерения	Исходные		12 мес.		24 мес.		36 мес.		48 мес.	
Группа	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо	Розува	Плацебо
С-реактивный белок высокой чувствительности (мг/литр)										
Медиана	4,2	4,3	2,2	3,5	2,2	3,5	2,0	3,5	1,8	3,3
Межквартильный интервал	2,8-7,1	2,8-7,2	1,2-4,4	2,0-6,2	1,2-4,3	2,0-6,1	1,1-3,9	1,8-6,0	1,1-3,7	1,7-6,1
Холестерин ЛНП, мг/дл										
Медиана, мг/дл (ммоль/л)	108 (2,79)	108 (2,79)	55 (1,42)	110 (2,84)	54 (1,40)	108 (2,79)	53 (1,37)	106 (2,74)	55 (1,42)	109 (2,82)
Межквартильный интервал, мг/дл	94-119	94-119	44-72	94-125	42-69	93-123	42-69	90-121	44-70	94-124

Таблица 3

JUPITER. Исходы [4]

Конечная точка	Розувастатин (n = 8901)		Плацебо (n = 8901)		Отношение рисков (95%ДИ)	p
	n	на 100 чел/лет	n	на 100 чел/лет		
Первичная конечная точка	142	0,77	251	1,36	0,56 (0,46-0,69)	<0,00001
Инфаркт миокарда, инсульт, или подтвержденная смерть от сердечнососудистой причины	83	0,45	157	0,85	0,53 (0,40-0,69)	<0,00001
Смерть от любой причины						
Смерть с известной датой	190	0,96	235	1,19	0,8 (0,67-0,98)	0,03
Любая смерть	198	1,00	247	1,25	0,80 (0,67-0,97)	0,02

личением риска других, ожидаемых при терапии статинами явлений. Однако в группе розувастатина достоверно большим оказалось число случаев возникновения диабета (соответственно 270 или 3% и 216 или 2,4% в группах розувастатина и плацебо, $p=0,01$) [4].

Практические выводы из результатов JUPITER могут быть разными. Наиболее далеко идущие подразумевают поголовное измерение СРБ методом высокой чувствительности у здоровых мужчин, начиная с 50 лет и у здоровых женщин, начиная с 60 лет, правда это относится только к тем, у кого ХСЛНП ниже 3.36 ммоль/л. Причем, учитывая вариабельность показателя, его реакцию на любое проходящее воспаление, а также

повышение с возрастом, измерения СРБ должны повторяться (у всех этих людей) и довольно часто. Затем согласно строгой трактовке результатов, все люди с СРБ выше 2 мг/л должны принимать именно розувастатин и именно в дозе 20 мг/сут. Вот только на вопрос «как долго» JUPITER ответа не дало. Кроме того, отбор участников JUPITER (скринировано 89980 человек, рандомизированы 17802) показывает, что даже в условиях целенаправленного скрининга уже предположительно подходящих пациентов в квалифицированных центрах обследовали 5 человек для выявления 1 кандидата для применения статина.

Однако такое толкование данных JUPITER, имеющее довольно серьезные чисто экономи-

ческие последствия, не находит широкой поддержки.

Комментарий JUPITER — *Hlatky M.A.* Публикацию результатов JUPITER в Медицинском журнале Новой Англии сопровождает комментарий *Hlatky M.A.* [20]. В нем особо подчеркнута малая абсолютная величина изменений, достигнутых при применении розувастатина: люди с так называемыми «твердыми» событиями (инфаркт миокарда, инсульт, сердечнососудистая смерть) составили 1,8% (157 из 8901) в контроле и 0,9% (83 из 8901) в группе розувастатина. *Hlatky M.A.* подсчитал, что для предупреждения одного события в течение 1,9 года лечили 120 участников испытания**.

Автор комментария отметил также, что озбоченность вызывают достоверно более высокие уровень гликированного гемоглобина и частота возникновения диабета в группе розувастатина. Из-за преждевременного прекращения JUPITER не предоставило данных о длительной безопасности достигнутого в нем уровня ХСЛНП, который был существенно ниже уровней в других, более продолжительных, испытаниях статинов [20].

Данные JUPITER содержат только ограниченную и косвенную информацию о значении определения СРБ методом высокой чувствительности для принятия клинических решений, так как в нем не сравнивались люди с известным и неизвестным уровнем СРБ и не проводилось сравнения терапии, основанной на СРБ, с терапией, руководствующейся другими факторами риска. Осталось неизвестным, оказывает ли ста-

** Различные подсчеты числа людей, которых необходимо лечить (в данном случае — у которых следует проводить медикаментозную профилактику) в течение определенного периода времени, чтобы предупредить хотя бы одно из событий, составляющих конечную точку, или отдельные события — компоненты этой конечной точки, дают разные результаты. Подсчет *Hlatky M.A.* следует признать наиболее корректным. Приводимые в публикации цифры получены путем экстраполяции данных реально проведенного испытания на применение розувастатина в течение 4 и 5 лет. Следует учитывать, что к моменту прекращения испытания продолжали принимать предписанные таблетки (розувастатин или плацебо) только 75% участников JUPITER. При запланированной длительности исследования их доля, безусловно, оказалась бы еще меньше.

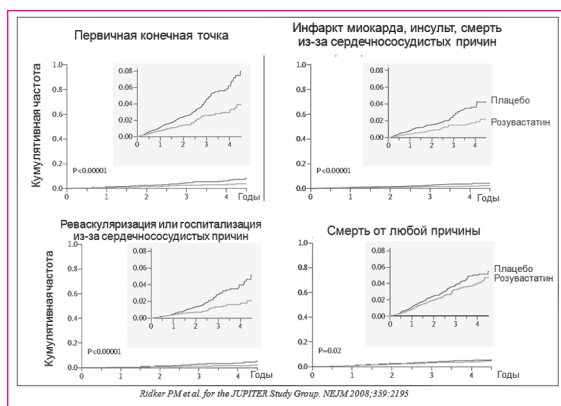


Рис. 14. Результат JUPITER. Частоты учитывавшихся событий [4].

На врезках изменен масштаб на вертикальной шкале и сжата горизонтальная шкала для более наглядного представления результатов. Сравнение кривых, представленных в разном масштабе, подчеркивает величину относительного различия и демонстрирует чрезвычайно малое различие по абсолютной величине.

тин (и достигнутый при его применении уровень ХСЛНП) такое же положительное действие у людей с СРБ ниже 2 мг/л [20].

Согласно *Hlatky M.A.*, пока по-прежнему разумна рекомендация современных руководств в отношении измерения СРБ: оно может быть выполнено у людей без симптомов с промежуточным риском, рассчитанным на основе стандартных клинических маркеров, если информация об уровне СРБ повлияет на решение о начале лечения лекарствами [21]. JUPITER было исследованием терапии статином, а не роли измерения СРБ методом высокой чувствительности. Для прямой оценки клинического значения тестирования на СРБ необходимо специальное рандомизированное испытание [20].

Комментарий JUPITER — **Американская Ассоциация Сердца (ААС).** В связи с опубликованием результатов JUPITER ААС выпустила специальный комментарий со следующими основными положениями [22]. В JUPITER выделена группа пациентов с повышенными уровнями маркера воспаления СРБ, но с риском ниже того, при котором в настоящее время рекомендуется снижающее холестерин лечение (с ЛНП <130 мг/дл) и продемонстрирована польза от дальнейшего снижения ХСЛНП статином. Группа была смешанной в отношении других факторов

риска, таких как гипертония, метаболический синдром, курение, нарушенная толерантность к глюкозе и наличие случаев преждевременного заболевания сердца в семье [22].

Исследование продемонстрировало существенное (достоверное) уменьшение сердечных приступов и инсультов при лечении этой группы, отобранной из первоначально скринированных 89000 человек. Однако оно не было спланировано для ответа на вопрос, было ли влияние на риск обусловлено уменьшением воспаления (по СРБ) или уменьшением ХСЛНП. Статины снижают как ХСЛНП, так и СРБ. Поэтому результаты JUPITER не могут определить, что — снижение холестерина, уменьшение воспаления, или и то и другое — ответственно за выявленные в этом исследовании эффекты [22].

В заявлении ААС 2003 г. отмечено, что изменение СРБ может быть с пользой применено по усмотрению врача для определения специфических превентивных мер у людей с промежуточным риском [21]. Данные же JUPITER дают информацию для ответа на вопрос о том, насколько измерение СРБ сможет помочь определить лечение у людей с низким риском, и эти данные будут включены в проводимое обновление руководства по профилактике [22].

Заключение по JUPITER. В последней фразе содержится основная оценка результатов JUPITER — при самом реалистическом к ним отношении признано, что они, очевидно, повлияют на рекомендации в отношении первичной профилактики атеросклеротических заболеваний.

Пока после JUPITER очевидно можно констатировать следующее:

- (1) даже у людей с разной степенью выраженности стандартных факторов риска, но с СРБ выше 2 мг/л, отвечающих другим критериям включения в это испытание (с ХСЛНП менее 3,36 ммоль/л), поддержание существенно более низкого уровня ХСЛНП в течение примерно 2 лет связано с относительным уменьшением невысоких по абсолютной величине частоты сердечнососудистых событий и общей смертности;

- (2) применение розувастатина в дозе 20 мг/сут в течение примерно 2 лет у людей, соответствующих критериям испытания, безопасно.

Первого из этих выводов достаточно, чтобы признать появление результатов JUPITER одним из важнейших медицинских научных событий последнего времени. Однако интерпретация этих результатов чрезвычайно сложна, их практическое значение для первичной профилактики пока неясно, оно активно обсуждается, и очевидно, еще долго будет осмысливаться.

Данные JUPITER породили многие вопросы. К ним, в частности, относятся и следующие. Распространяются ли они на все статины, способные снижать уровень СРБ, и их генерики? Какое действие окажут противовоспалительные агенты, более специфичные, чем статины? Не являются ли лучшими (более специфичными) способами отбора кандидатов для применения статина методы детекции субклинических изменений в сосудах, такие как выявление кальция в коронарных артериях или измерение толщины интимы-меди сонных артерий?

Роль досрочного прекращения JUPITER. Определение значения результатов JUPITER для практического осуществления первичной профилактики существенно затруднено досрочным прекращением испытания [20, 23]. Основания для него подвергаются критике, так как «здоровые» участники группы сравнения получали плацебо, а не какое-то уже существующее альтернативное вмешательство. Профилактическое лечение должно быть длительным, существенно более длительным, чем 1,9 года. Однако долгосрочная безопасность поддержания ХСЛНП на таком низком уровне (табл. 1) осталась неизвестной. Осталось неизвестным и то, как сказалось бы дальнейшее применение розувастатина на частоте случаев диабета, и как обнаруженное уже через 1,9 года увеличение этой частоты сказалось бы на исходах в случае запланированной длительности испытания.

Эзетимиб и испытание ENHANCE

Недавно опубликованные результаты сравнительного рандомизированного исследования

изменений толщины интимы-меди сонных артерий при применении комбинации статина симвастатина с блокатором всасывания холестерина в кишечнике эзетимиба и одного симвастатина неожиданно дали основание для очередного обсуждения роли изменений уровня ХСЛНП в определении клинических результатов терапии, влияющей на ХСЛНП.

Эзетимиб (другая транскрипция — эзетимайб, препараты Эзетрол, Zetia) получил большое распространение в США и других странах с развитым здравоохранением как средство, позволяющее достигнуть низких современных целевых уровней ХСЛНП, в случаях, когда это не удается с помощью статинов, или когда пациенты по каким-то причинам не могут принимать статины в высоких дозировках. Производители эзетимиба фирмы Мерк и Shering Plough создали комбинированный препарат, состоящий из статина симвастатина и эзетимиба под названием Виторин (Vytorin). Однако никаких указаний на то, что добавление эзетимиба к статину, как правило, приводящее к более выраженному снижению ХСЛНП, сопровождается усилением клинического эффекта, до последнего времени нет.

Испытания с суррогатными конечными точками

Крупные клинические испытания, способные дать окончательный определенный ответ на поставленный важный для практики вопрос, чрезвычайно дороги и требуют длительного времени. Поэтому в процессе изучения лекарства на начальных этапах используются исследования с так называемыми суррогатными конечными точками. Эти точки не могут заменить клинические исходы, но, отражая действие на известные патогенетические механизмы, вполне вероятно определяющие исходы, они предположительно характеризуют ожидаемое влияние вмешательства на исходы заболевания, и т.о. являются их «суррогатами». В случае гиполипидемических средств такими суррогатами являются действие на липиды, достижение целевых уровней липопротеинов низкой плотности, и данные методов исследования, позволяющих оценить действие

средства на атеросклеротический процесс в сосудах. К последним относится регистрация изменений толщины интимы-меди (ТИМ) сонных и бедренных артерий, количественная рентгеноконтрастная ангиография, и применение внутрисосудистого ультразвука.

Результаты испытаний с суррогатными конечными точками, хотя и не признаются достаточными для окончательной характеристики эффективности изучаемого средства, могут быть использованы для формулирования показаний к применению этого средства. Последнее важно в странах с реально действующей разрешительной системой. Например, Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США на основании полученных в испытании с суррогатной конечной точкой (данные внутрисосудистого ультразвука), признало, что розувастатин «показан как дополнение к диете для замедления прогрессирования атеросклероза у взрослых пациентов, как часть стратегии лечения, [обеспечивающей] снижение общего холестерина и ХСЛНП до целевого уровня».

Испытание ENHANCE

Merck и Shering Plough организовали подобное исследование, в котором в качестве суррогатной конечной точки использовались изменения ТИМ сонных и бедренных артерий [5]. В качестве объекта были выбраны больные наследственной семейной гиперхолестеринемией. У этих больных обычно существенно повышен уровень холестерина ЛНП (более 300 мг/дл или 8 моль/л), и очень высока вероятность быстрого выраженного относительного снижения этого уровня. С другой стороны, из-за очень высокого исходного ХСЛНП у них труднее осуществить достижение современных целевых уровней. В недавнем прошлом имелся прецедент в виде испытания ASAP, в котором практически на таком же контингенте больных сравнивалось действие симвастатина (до 40 мг) и аторвастатина (целевая доза 80 мг/сут) [24]. Снижение ХСЛНП в группе аторвастатина было всего на 9% более выраженным, чем в группе симвастатина, но это сопровождалось достоверными различиями в изменениях ТИМ (рис.15).

В ENHANCE проверялось следующая гипотеза: более выраженное снижение уровня ХСЛНП, достигаемое применением статина в комбинации с гипохолестеринемическим средством с другим механизмом действия (эзетимибом), будет сопровождаться лучшим действием на ТИМ сонных и бедренных артерий, чем действие одного статина (в процессе анализа было решено ограничиться учетом изменений только ТИМ сонных артерий) [5].

В результате оказалось, что дополнительное снижение ХСЛНП с использованием принципиально другого способа воздействия, не сопровождается эффектом, который в настоящее время принято использовать как суррогат (маркер) влияния на клинические исходы (в том отношении, что выраженное замедление прогрессирования изменений стенки сонных артерий позволяет надеяться на положительный клинический эффект при длительном применении вызвавшего это замедление средства) (рис. 15-17). Правильность гипотезы не подтвердилась. В противоположность ASAP, в ENHANCE даже большее различие в степени снижения ХСЛНП (17%) не привело к различиям в динамике ТИМ [5].

Дискуссия в связи с результатами ENHANCE

Этот отрицательный результат стал основанием для оживленной дискуссии [25, 26]. Во многом ENHANCE дало материал для суждения о том, что в действительности более важно — достигнутый низкий уровень ХСЛНП или способ, лекарство, с помощью которого этот низкий уровень достигнут. И с точки зрения некоторых этот материал даже обосновал отказ от использования ХС ЛНП в качестве ориентира при проведении лечения, изменяющего уровни липидов. В частности интернет-сайт Medscape процитировал следующее высказывание *Hayward R.*: «современные данные поддерживают полное игнорирование холестерина ЛНП» [27].

Реакция на ENHANCE может показаться преувеличенной. Но она естественна. Ведь сведения, позволяющие сравнить эффекты снижения ХСЛНП статином и нестатином, получены

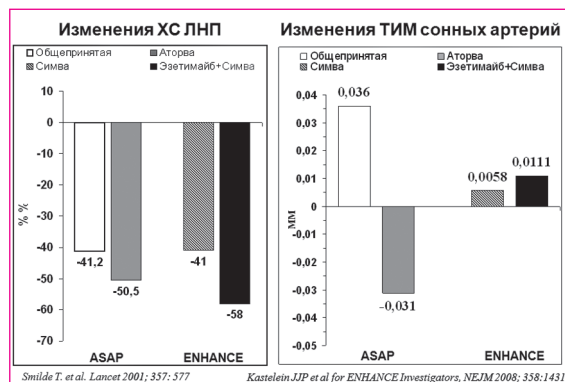


Рис. 15. ASAP и ENHANCE: гиполипидемическая терапия разной интенсивности при семейной гиперхолестеринемии.

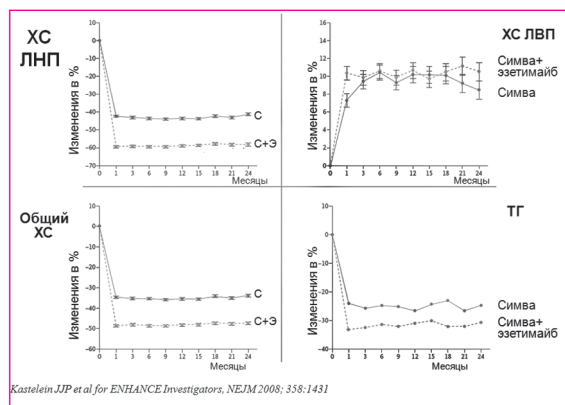


Рис. 16. ENHANCE - изменения уровней липидов.

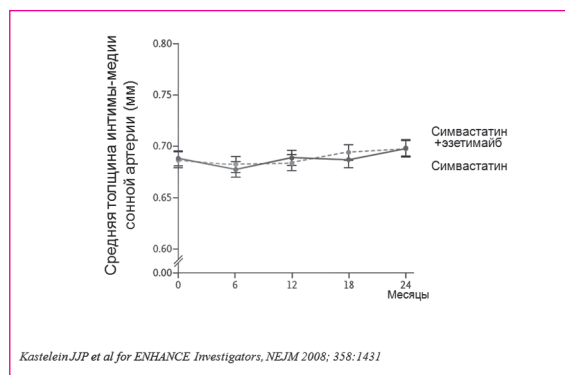


Рис. 17. ENHANCE: изменения средней толщины интимы-меди сонной артерии в течение 24 мес. лечения.

практически впервые. Другого материала для обсуждения не было, и неясно, когда появятся еще какие-нибудь данные такого же типа.

Предположение, что максимум того, что можно извлечь из снижения ХСЛНП, уже достигнут, высказывается довольно давно — после опубликования крупнейших сравнительных испытаний статинов, в которых был достигнут очень низкий уровень ХСЛНП. Однако нельзя не учитывать, что в ENHANCE конечные уровни были далеки от современных целевых, и от тех, которые повлияли на динамику атеросклеротических изменений сонных артерий в испытаниях статинов. Кроме того, контингент ENHANCE был совершенно иным.

В дискуссии отмечалось, что испытание было небольшим, что конечная точка была суррогатной, что на ее основании нельзя делать никаких выводов о клинической эффективности лекарства, и вообще всячески принижалась значимость полученного результата. Согласно публикации в интернете *Califf R.* даже назвал испытание «botched», т.е. плохо, неумело, небрежно сделанным (<http://www.theheart.org/article/837867.do>). Последнее, безусловно, является, по меньшей мере, неоправданным преувеличением. Критические заявления в отношении ENHANCE делали непонятным, почему такие испытания все же проводились и почему такие серьезные организации как Merck и Shering Plough связывали с ENHANCE вполне определенные ожидания (одобрение FDA замедления прогрессирования атеросклероза в качестве показателя к Витторину). Скорее всего, стремление преуменьшить значение данных ENHANCE — реакция на другую, отчасти изложенную выше крайнюю точку зрения.

Рекомендации пренебречь данными ENHANCE хорошо прокомментировал *Nissen S.*, который признал испытание хорошо спланированным и выполненным. «Если бы испытание ENHANCE показало регрессию атеросклероза или замедление его прогрессирования, то как компания, так и приверженцы эзетимиба трубили бы о нем как о знаковом, поворотном исследовании (landmark study). Теперь же, когда испытание потерпело неудачу, они описывают ENHANCE

как мелкое и маловажное исследование изображений (imaging study)» (<http://www.theheart.org/article/837867.do>).

Во многом кажущийся непропорциональным интерес к ENHANCE обусловлен практическим отсутствием клинических исследований препарата, уже ставшего широко распространенным. Явное несоответствие продвижения эзетимиба представлениям о нормальном пути, по которому должно идти внедрение лекарства в широкую практику отметил *Nissen S.* На интернет-сайтах medscape и theheart.org приведены следующие его высказывания: «Основная проблема в том, что после 6 лет на рынке нет никаких данных об эзетимибе, демонстрирующих какую либо пользу для здоровья», «В отсутствие каких-либо очевидных эффектов, кроме снижения ХСЛНП, на эзетимиб выписываются почти 1 миллион рецептов в неделю. Рационально ли это?» (<http://www.theheart.org/article/837867.do>). Напомню, что эзетимиб не просто новое гиполипидемическое средство, а первый представитель принципиально нового класса таких средств.

Единственное положительное для эзетимиба, что было получено в ENHANCE, — это указание на безопасность его комбинирования с высокой дозой симвастатина.

Как результаты ENHANCE должны повлиять на практику применения эзетимиба в России, которая из-за высокой стоимости препарата и так достаточно узка? Если опираться при выборе лекарства «на доказанное», то следует продолжить использовать эзетимиб только в случаях, когда необходимо достигнуть выраженного снижения ХСЛНП, но по каким то причинам нельзя увеличить дозу статина. При этом нужно осознавать, что вероятно достигнутое снижение по своему качеству будет уступать снижению, обусловленному статином. Соответственно, опираясь на ENHANCE, пока целесообразно использовать эзетимиб как можно реже, активнее изыскивая возможности манипулирования препаратами и дозами статинов.

Американские Коллегия Кардиологов и Ассоциация сердца в связи с результатами ENHANCE и вызванной ими дискуссией выступили со специальными заявлениями [25, 26]. В отношении

практических действий до появления данных о влиянии на смертность других классов лекарств (т.е. нестатинов) Американская Ассоциация сердца констатировала: «Чтобы снизить холестерин у пациентов, уже принимающих статины в максимально переносимых дозах, но с сохраняющимся ХСЛНП выше целевого, врачи будут вынуждены выбирать среди лекарств, о которых известно, что они снижают ХС ЛНП, но польза которых в отношении предупреждения [клинических] событий не определена» [26].

Парадоксально, но в последнее время результаты рандомизированных клинических испытаний и крупных исследований с так называемыми суррогатными конечными точками рассматриваются почти исключительно в аспекте приобретенной выгоды производителя (в России — продавца) лекарства.

На самом деле к ним следует относиться как крупнейшим экспериментам, выполненным для получения ответа на насущный для здравоохранения вопрос. При таком подходе любые результаты положительны. Ведь испытания проводились как раз потому, что существовала гипотеза, окончательное подтверждение или опровержение правильности которой можно получить только в крупном рандомизированном испытании с клиническими конечными точками. **Не** подтверждение или опровержение гипотезы для общества почти также важно, как и ее подтверждение.

Гипотеза ENHANCE — дополнительное «нестатиновое» снижение ХСЛНП приведет к замедлению прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов или даже к их регрессу — не подтвердилась. Этот результат дал основание для обсуждения важнейшей проблемы «качества» достигнутого значения ХСЛНП, клинической значимости уровня показателя вообще. Он дал материал, который можно трактовать как подтверждение уникальности статина, очевидно как средства, наряду с липид-снижающим действием обладающего и множественными другими эффектами. С практической «сиюминутной» точки зрения важно, что уменьшатся ожидания от эзетимиба, его применение ограничится довольно определенными случая-

ми, что не может не привести к некоторому экономическому эффекту.

И как обычно, окончательное заключение о проблеме сможет быть сделано только после завершения проводимых в настоящее время крупных рандомизированных многоцентровых испытаний с клиническими конечными точками. Следует добавить только, что ENHANCE сделало их результат еще более непредсказуемым. Интересно, если не будет выявлено преимуществ комбинации статина и эзетимиба, назовут ли результаты этих испытаний отрицательными? Возможно, с точки зрения производителя и продавца. Но в любом случае они будут положительными для общества в целом.

Воздействия на холестерин липопротеинов высокой плотности

Кроме сочетания лекарств, направленных на снижение ХСЛНП, примером которых является сочетание статина и эзетимиба, возможно комбинирование влияний на разные липопротеины. На протяжении многих лет наиболее перспективным считается одновременное воздействие на липопротеины низкой и высокой плотности. Такое воздействие достигается применением статина и никотиновой кислоты. Комбинация последней с одним из представителей группы статинов изучается давно. С ее помощью были получены наиболее разительные результаты (регрессия стенозов) в исследованиях, в которых изучалась динамика коронарного атеросклероза с помощью количественной ангиографии. В этих исследованиях отмечен и выраженный клинический эффект. Достигнутое при использовании статина и никотиновой кислоты относительное уменьшение клинических событий превосходило наблюдавшееся в рандомизированных испытаниях монотерапии статином (рис. 18) [6]. Однако исследования никотиновой кислоты не были предназначены для оценки ее (и ее комбинации со статином) клинической эффективности и полученные в них данные рассматриваются только как основание для дальнейшего изучения. В настоящее время такое изучение проводится, в том числе и с лекарственной формой, в которой со-

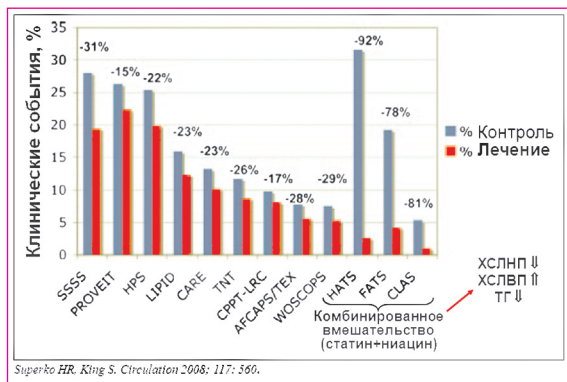


Рис. 18. Клинические события в испытаниях действующей на липиды терапии.

держится антагонист рецепторов к простагландину D2 ларопипрант, призванный уменьшить выраженность основного побочного эффекта никотиновой кислоты — приливов. Предполагается, что комбинация с ларопипрантом позволит обеспечить большую скорость достижения целевой дозы и стабильность приема препарата на протяжении длительного времени. Однако как повлияет эта добавка на основное действие никотиновой кислоты, и какова безопасность комбинации, еще только предстоит выяснить.

Новые ингибиторы протеина, переносящего эфиры холестерина

Из известных вмешательств к наибольшему повышению ХС ЛВП приводит применение ингибиторов ППЭХ. Первым, достигшим стадии широкого клинического изучения препаратом класса ингибиторов ППЭХ был торцетрапиб. Однако его развитие было прекращено после того, как в крупном рандомизированном испытании ILLUMINATE было обнаружено повышение смертности больных, принимавших это средство [28]. Но изучение лекарств этого типа продолжается. Это основано на том, что многие считают причиной повышения смертности не основное фармакологическим действием торцетрапиба — ингибирование ППЭХ, а другие, свойственные только молекуле торцетрапиба, эффекты (рис.19). Кроме того, в ILLUMINATE получены указания на то, что повышение ХСЛВП под влиянием торцетрапиба

было связано с меньшим риском смерти от КБС и нефатального инфаркта миокарда (рис. 20).

Одним из наиболее изученных к настоящему времени ингибиторов ППЭХ является анацетрапиб. Его влияние на липопротеины у больных с дислипидемией и на суточное амбулаторное артериальное давление у здоровых людей проверено в двух двойных слепых, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях I фазы [29].

В первом исследовании из 50 больных в возрасте 18–75 лет с дислипидемией (ХСЛНП 100–190 мг/дл) 40 получали активное вмешательство (анацетрапиб в дозах 0, 10, 40, 150, или 300 мг внутрь один раз в сутки) и 10 — плацебо в течение 28 дней. Выполнялись стандартное

Возможные причины неудачи торцетрапиба

Повышение артериального давления

Влияние на альдостерон. Электролитные изменения:
уменьшился калий в сыворотке крови ($p < 0.001$).
увеличился бикарбонат в сыворотке крови ($p < 0.001$).
увеличился натрий в сыворотке крови ($p < 0.001$).

Barter, AHA Nov. 2007 Final results of ILLUMINATE Trial
<http://www.sciencedemand.com/sessions2007/>

Рис. 19. Возможные причины неудачи торцетрапиба.

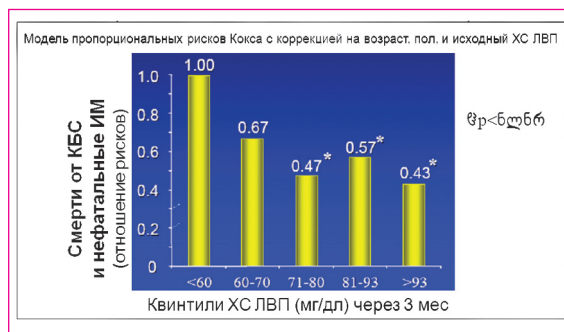


Рис. 20. ILLUMINATE. Группа торцетрапиба/аторвастатина. Отношение рисков смерти от КБС и нефатального ИМ в зависимости от достигнутого ХСЛНП (по отношению к ХСЛНП менее 60 мг/дл).

измерение уровней липидов и липопротеинов, мониторинг безопасности, и определение концентрации анацетрапиба для оценки его фармакокинетики. Во втором исследовании 22 здоровых участника в возрасте 45–75 лет получали или 150 мг анацетрапиба, или соответствующее ему плацебо во время еды по 10 дней в течение каждого перекрестного периода в рандомизированной последовательности с по крайней мере 14-дневной отмывкой между периодами лечения. Непрерывное 24-х часовое амбулаторное мониторирование артериального давления осуществлялось на 1 и 10 дни каждого периода лечения в этом исследовании.

В исследовании по дислипидемии анацетрапиб оказал выраженное дозозависимое изменяющее липиды действие. Пиковыми изменениями были повышение ХСЛВП на 129% (в среднем с 51,1 до 114,9 мг/дл) и уменьшение ХСЛНП на 38% (со 138,2 до 77,6 мг/дл) (рис. 21).

В исследовании с 24-часовым амбулаторным артериальным давлением у здоровых людей разница методом наименьших квадратов между группами анацетрапиба и плацебо на день 10 была 0,60 (90% ДИ 1,54 — 2,74; $p=0,634$) мм рт. для систолического артериального давления и 0,47 (90% ДИ 0,90 — 1,84; $p=0,561$) мм рт.ст. для диастолического артериального давления (рис. 22).

Авторы отмечают, что анацетрапиб вызвал большее повышение ХСЛВП, чем то, которое наблюдалось с другими, находящимися на стадии изучения лекарствами этого класса. Снижающее ХСЛНП действие анацетрапиба оказалось, близким к действию статинов. Очевидно также, что несмотря на большой изменяющий липиды эффект относительно к другим членам этого класса, анацетрапиб не повышал артериальное давление. Это указывает на то, что выраженное ингибирование ППЭХ само по себе может не вести к повышению артериального давления.

Пока результаты изучения анацетрапиба обнадеживают. Однако впереди еще долгий путь клинического изучения его эффективности и, что более важно, безопасности, на котором может произойти все, что угодно.

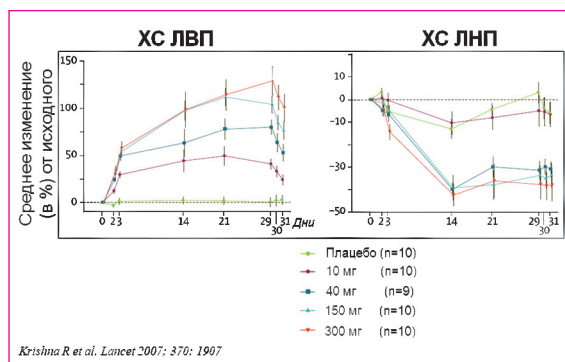


Рис. 21. Изменения ХСЛВП и ХСЛНП после применения ингибитора ППЭХ анацетрапиба или плацебо.

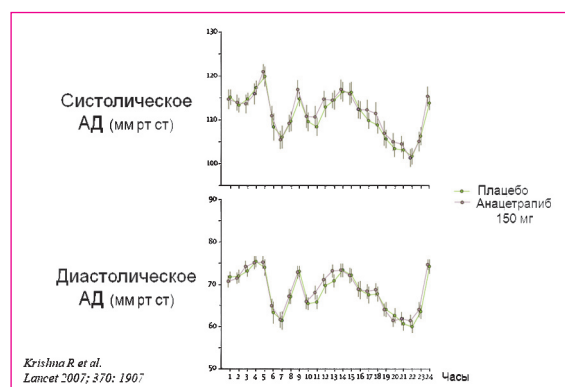


Рис. 22. Ингибитор ППЭХ анацетрапиб: АД за 24 часа.

На этом пути очевидно большее расстояние прошел другой ингибитор ППЭХ RO4607381 (дальцетрапиб), хотя и не удастся найти каких-либо публикаций с описанием его доклинического исследования. Уже начато крупное клиническое испытание этого средства, целью которого является изучение его безопасности и влияния на смертность и возникновение других событий у больных, недавно перенесших острый коронарный синдром [30]. Вторичной конечной точкой испытания будет смертность от всех причин. Стабилизированные больные, получающие стандартное лечение, рандомизируются к RO4607381 или плацебо. Ожидаемая длительность исследуемого лечения — 2 года и более. Предполагается включить 15600 пациентов [30].

Заключение

Клинические исследования последнего времени дали информацию, которую условно можно отнести к двум типам. Первый - важная, практически значимая информация, не выходящая за пределы установившихся представлений о воздействиях на уровни липиды. Второй — информация, потенциально способная качественно изменить подходы к вмешательствам, объектом действия которых являются (или, правильнее, традиционно считаются) уровни липидов.

К информации первого типа, относятся сообщения об эффективности статинов у пожилых больных КБС, их эффективности у женщин с гиперхолестеринемией, устойчивости эффекта в первичной профилактике у мужчин с очень высоким коронарным риском [8, 17, 18]. Частично к ней относятся и данные, показывающие, что положение «чем ниже, тем лучше» правильно и среди низких уровней ХСЛНП, причем как во вторичной, так и первичной профилактике [4, 9]. Такого же типа информация – результаты CORONA и GISSI HF [12, 13]. Сомнения в том, что «чем ниже, тем лучше» распространяется и на больных с сердечной недостаточностью, существовали давно, и к ним имелись серьезные основания.

К информации второго типа следует отнести все свидетельства того, что показания к средствам, считающимся специфическими липид снижающими, должны основываться не на уровнях липидов (за исключением крайне высоких показателей). Действительно, очень многое указывает на целесообразность применения этих средств «по диагнозу», независимо от содержания ХСЛНП в крови. В отношении КБС принцип применения липид снижающих лекарств «по диагнозу» косвенно практически уже включен в рекомендации, так как больных с ХСЛНП ниже действующего целевого (1.8 ммоль/л), не так уж много. Тем не менее, такие больные существуют, и применение у них статинов оказалось эффективным и безопасным [9]. Кроме того, метаанализ не спланированных специально испытаний дал основания предполагать, что и у больных диабетом статины следует применять «по диагнозу», независимо от уровня липидов [15]. Соответственно,

измерения ХСЛНП у больных КБС и диабетом будут выполняться в основном только для оценки приверженности пациента к соответствующему лечению.

Однако данные, обосновывающие такой подход, относятся только к статинам. Экстраполяция на другие средства без специальных испытаний невозможна, особенно после ENHANCE, результаты которого можно интерпретировать не как отсутствие эффекта от снижения ХСЛНП, а как неэффективность даже выраженного снижения ХСЛНП не статинами.

Там, где явного «диагноза» еще нет, т.е. в первичной профилактике, сейчас рекомендуют руководствоваться расчетным общим риском, базируясь на классических факторах [31]. Сравнительно давно в качестве показателя, улучшающего оценку риска, или даже способного служить его единственным индикатором, выдвинут уровень СРБ - маркера воспаления, процесса, считающегося точкой приложения действия статинов. Результаты JUPITER продемонстрировали возможность проявления положительного действия статина (или/и дальнейшего снижения ХСЛНП) у людей с невысоким ХСЛНП и довольно широким диапазоном расчетного риска, вплоть до низкого. Но чтобы измерение СРБ можно было рекомендовать как реальный повседневный метод выявления показаний к применению статинов с определенного возраста у людей, не имеющих к этому никаких других оснований, требуются дополнительные исследования. В JUPITER же во многих случаях повышенный СРБ сопутствовал другим явным отклонениям, в частности метаболическому синдрому.

Полный переход к применению статинов «по диагнозу», или/и смена маркера, определенный уровень которого принят за порог для начала терапии, может потребовать дополнительных испытаний. В частности, для определения оптимальных дозировок препаратов при новых целях лечения. Пока ограниченный безопасностью максимум установлен для симвастатина и розувастатина. Мало изученные высокие дозы других статинов, например, правастатина, могут оказаться безопасными и более эффективными в отношении снижения СРБ.

Надежды на эффективность средств, целенаправленно повышающих ХС ЛВП, сохраняются. Оправдаются ли те из них, что связаны с уже существующими лекарствами, выяснится после окончания крупных испытаний с клиническими

конечными точками комбинации никотиновой кислоты с ларопипрантом (HPS2-THRIVE) и упомянутых здесь ингибиторов ППЭХ дальцетрапиба и анацетрапиба.

Литература

1. Grundy S.M.; Cleeman J.I.; Merz C. et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. Circulation 2004; 110: 227-239.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106: 3143-3421.
3. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M., Downs J.R., Weis S.E., Miles J.S., Gotto A.M., Jr., for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959-1965.
4. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A.M., Jr., Kastelein J.J.P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J. G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Glynn R. J., for the JUPITER Study Group . Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-2207.
5. Kastelein J.J.P., Akdim F., Stroes E.S.G., et al for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358:1431-43.
6. Superko H.R., King S, III. Lipid management to reduce cardiovascular risk. A new strategy is required. Circulation 2008; 117^ 560-568.
7. Barter P.J., Chapman M.J., Hennekens C.H., Rader D.J., Tall A.R. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 160-167.
8. Afilalo J., Duque G., Steele R., et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. Am Coll Cardiol 2008; 51:37-45.
9. Leeper N.J., Ardehali R., deGoma E.M., Heidenreich P.A. Statin Use in Patients With Extremely Low Low-Density Lipoprotein Levels Is Associated With Improved Survival. Circulation 2007; 116:613-618.
10. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000; 356: 930-933.
11. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-2261.
12. Masoudi F.A. Statins for Ischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357. Published at www.nejm.org on November 5, 2007.
13. GISSI-HF investigators. Effect of rosvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-1239.
14. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-2442.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117-125.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.

17. Ford I., Murray H., Packard C.J., *et al.*, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357:1477-1486
18. Mizuno K., Nakaya N., Ohashi Y., *et al.*, for the MEGA Study Group. Usefulness of Pravastatin in Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women. Analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA Study). *Circulation* 2008; 117: 494-502.
19. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства. *Кардиология* 2001; том. 41, №12, стр. 14-26.
20. Hlatky M.A. Expanding the orbit of primary prevention — Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2282.
21. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
22. American Heart Association Comment on JUPITER trial. (DALLAS) Nov. 9, 2008. <http://americanheart.mediaroom.com/index.php?s=43&item=582>
23. The JUPITER Trial: Will You Change Your Practice? <http://www.nejm.org/clinical-directions/jupiter-statins-trial/>
24. Smilde T., Wissen S., Wollersheim H., *et al.* Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
25. ACC Statement on ENHANCE Trial. <http://www.acc.org/enhance.htm>
26. Statement from the American Heart Association on ENHANCE study results. AHA News 01/15/2008. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3053094>
27. Carey J. Do cholesterol drugs do any good? *BusinessWeek*, January 17, 2008. Available at: <http://www.buzinessweek.com>. Цит. по <http://www.medscape.com/viewarticle/569071>
28. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., *et al.*, for the ILLUMINATE Investigators*. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122.
29. Krishna R., Anderson M.S., Bergman A.J., *et al.* Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomized placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007; 370: 1907-1914.
30. A Study of RO4607381 in Stable Coronary Heart Disease Patients With Recent Acute Coronary Syndrome. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658515?term=RO4607381&rank=3>
31. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28, 2375-2414.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА

Подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Признание атеротромбоза основной патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, успехи в изучении молекулярных механизмов тромбообразования оказали влияние на развитие антитромботической терапии и способствовали появлению новых препаратов. Современные антитромботические препараты воздействуют на процесс свёртывания крови, подавляя функцию тромбоцитов и угнетая каскад коагуляции, а также способны разрушать сформировавшиеся тромбы и восстанавливать проходимость артерий.

Данные рекомендации посвящены антитромботической терапии стабильных клинических ситуаций, связанных с атеротромбозом, и адресованы практическим врачам, ежедневно контактирующим с пациентами, страдающими хроническими формами ишемической болезни сердца, мерцательной аритмией, а также постоянно увеличивающимся контингентом больных, подвергнутых инвазивному лечению ИБС. В основе рекомендаций лежат принципы медицины доказательств, рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных мерцательной аритмией, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии АССР (American College of Chest Physicians), опубликованные в июне 2008 года. Данные рекомендации находятся в соответствии с опубликованными рекомендациями ВНОК по лечению пациентов с острыми коронарными синдромами и стабильной стенокардией.

1. Что такое атеротромбоз, его клинические проявления. Антитромботическая терапия как компонент патогенетического лечения атеротромбоза.

Понятие атеротромбоза сформировалось в результате достаточного количества доказательств тому, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на её повреждённой 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 тром-

ба. 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.

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 покрывающая и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза

носят стабильный характер, однако, при появлении трещины или разрыва фиброзной покрывки 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.

Тромбообразование на поверхности повреждённой 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 современному представлению активация тромбоцитов начинается с их адгезии (приклеивания) к повреждённому деэндотелизированному 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.

В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад ко-

агуляции, представляются теоретически обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

2. Препараты, подавляющие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции

С позиций медицины доказательств у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза доказана эффективность нижеперечисленных антитромбоцитарных препаратов: аспирин, клопидогреля, тиклопидина и комбинации медленно освобождающейся формы дипиридамола и аспирин, а также антагониста витамина К — варфарина.

2.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота) эффективный антитромботический препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 — индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Назначение аспирина позволяет на 15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и на 30% частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Тромбоциты — безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность её ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также лишь 10% ежедневное обновление пула тромбоцитов приводит к тому, что блокада синтеза тромбоксана на терапии аспирином сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (в течение 7-10 дней).

Циклооксигеназа имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50-100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления.

Для осуществления противовоспалительного (ЦОГ-2 зависимого) эффекта требуются значительно большие дозы аспирина, нежели для ингибирования функции тромбоцитов. Это связано с одной стороны с меньшей чувствительностью ЦОГ-2 к аспирину, а с другой с более коротким действием аспирина на

ЦОГ-2 в лейкоцитах, вследствие возможности ресинтеза ЦОГ-2 в период жизни лейкоцитов в кровотоке.

Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простаглицлин — важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия аспирина на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как эффекты аспирина на образование простаглицлина осуществляются за счёт ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Малые и даже средние дозы аспирина, при достаточном эффекте на образование тромбоксана, минимально угнетают синтез простаглицлина — как за счёт возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к аспирину.

Имеются доказательства тому, что приём препаратов — ингибирующих ЦОГ-2, в два-три раза увеличивает риск сосудистых эпизодов, а назначение традиционных НПВС также ассоциируется с увеличением риска сосудистых событий, что связано с уменьшением образования простаглицлина.

Аспирин быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, его $T_{1/2}$ в кровотоке — составляет всего 15-20 минут. Концентрация аспирина в плазме достигает пика через 30-40 минут, а подавление функции тромбоцитов через час после приёма. У широко используемых в последние годы кишечнорастворимых форм аспирина всасывание замедленно и пиковая концентрация в плазме наступает лишь через 3-4 часа.

Аспирин снижает частоту инфаркта миокарда (ИМ) и /или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с наличием и без зубца Q, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), после аортокоронарного шунтирования (АКШ), у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказана эффективность комбинации аспирина с другими антиагрегантами:

1. аспирин + дипиридамо́л у больных с ишемическим инсультом атеротромботической природы;
2. малые дозы аспирина + гепарин у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом;
3. аспирин + клопидогрель — профилактика тромбоза стента у пациентов, подвергнутых ЧКВ, а также у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда;
4. аспирин + варфарин профилактика тромбоэмболии и сосудистой смерти у больных с механическими протезами клапанов сердца.

Аспирин немного увеличивает риск внутричерепных геморрагий, однако его положительное влияние в отношении профилактики ишемического инсульта (ИИ) у больных высокого риска, несомненно, превалирует.

Эффективность аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана для широкого диапазона доз: от 30-50 мг до 1000-1500 мг и нет оснований полагать, что антитромботический эффект малых доз (50-100 мг в день) уступает эффекту больших (650-1500 мг/день). При использовании малых доз действие аспирина на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина. Кроме этого, при использовании малых доз аспирина в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и простаглицдина E_2 слизистой желудка, что может ослаблять его местный ультрацеребральный эффект.

В последние годы был выявлен феномен, получивший название «аспиринорезистентность», подразумевающий отсутствие снижения синтеза тромбоксана на терапии аспирином. Клиническое значение данного феномена до конца не изучено, стандартизованного теста по выявлению «аспиринорезистентных» пациентов, который можно было бы рекомендовать в широкую практику, в настоящее время нет. Аспирин должен назначаться с учётом клинических показаний и противопоказаний.

2.2 Дипиридамо́л — представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилати-

рующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах ц-АМФ за счёт ингибирования фосфодиэстеразы — фермента, превращающего ц-АМФ в 5^1 -АМФ, второй с блокадой захвата аденозина, и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамола с улучшенной биодоступностью в комбинации с малыми дозами аспирина, данная лекарственная форма одобрена FDA в США и зарегистрирована в РФ.

Дипиридамол выводится с желчью. Период полужизни составляет около 10 часов, поэтому его принимают дважды в день. Результаты исследований ESPS-2, ESPRIT показали эффективность комбинации дипиридамола (форма с модифицированным освобождением) и малых доз аспирина у больных с ишемической болезнью мозга.

У коронарных больных с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием. Исследований, показавших эффективность дипиридамола у больных ИБС нет.

2.3. Производные тиенопиридина. Тиклопидин и Клопидогрель относятся к производным тиенопиридина, механизм действия которых связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Оба препарата превращаются в печени в активные метаболиты. Тромбоциты имеют три вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал $P2X_1$, связанный с G-белком рецептор $P2U_1$ и изученный в меньшей степени рецептор $P2U_{12}$. Тиклопидин и клопидогрель необратимо модифицируют $P2U_{12}$ рецептор, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты.

Тиклопидин — эффективное антитромботическое средство, но обладающее нежелательными побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии и нейтропении. На терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры.

Клопидогрель, созданный тем же разработчиком, что и тиклопидин, имеет лучший профиль безопасности и, практически, заменил последний в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрель быстро всасывается и превращается в активный метаболит — SR 26334 с периодом выведения из плазмы равным 8 часам. Начало действия у клопидогреля наступает быстрее, чем у тиклопидина. Так, при использовании нагрузочной дозы в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает пика через 48 часов. Подавление АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов зависит от дозы клопидогреля, после приёма первой дозы агрегация тромбоцитов подавляется на 40%. На фоне регулярного приёма препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается, а через 7 дней после отмены препарата полностью исчезает.

Величина нагрузочной дозы клопидогреля окончательно не установлена и составляет 300–600 мг, поддерживающая доза в большинстве случаев составляет 75 мг, однако в ряде случаев она может быть увеличена до 150 мг в сутки. Известны случаи значительной индивидуальной вариабельности подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогреле. Три самостоятельных исследования обнаружили, что одновременное с клопидогрелем назначение липофильных статинов (аторвастатина и симвастатина), которые метаболизируются с помощью того же, что и клопидогрель цитохрома P3A4, может влиять на способность последнего подавлять функцию тромбоцитов.

Клопидогрель сравнивался с аспирином в исследовании CAPRIE и показал большую эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой).

Комбинация клопидогреля с аспирином оказалась эффективной при острых коронарных синдромах и чрескожных коронарных вмешательствах. Однако, комбинация клопидогреля с аспирином не обнаружила преимуществ по сравнению с монотерапией клопидогрелем у пациентов, перенесших ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Комбинация клопидогреля с аспирином не обнаружила преимуществ по сравнению с аспирином у больных с высоким риском атеротромботических событий и по сравнению с варфарином, в отношении профилактики системных эмболий, у пациентов с мерцательной аритмией.

2.4. Антагонисты витамина К

Варфарин относится к антагонистам витамина К (АВК), называемым также непрямыми антикоагулянтами. Известны две группы АВК: производные индандиона (к которым относится фенилин) и кумарина. К кумариновым производным относятся зарегистрированные в нашей стране аценокумарол (Синкумар) и варфарин (Варфарин Никомед, Варфарекс Гриндекс, Мареван Орион).

Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: (S)- и (R)- варфарина. Клинический эффект варфарина в большей степени зависит от (S)- варфарина, который в 3-5 раз фармакологически более активен, чем (R)- варфарин. (S)- варфарин метаболизируется посредством изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), R-варфарин — посредством CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2. Таким образом, ключевым ферментом биотрансформации варфарина можно считать именно CYP2C9. Молекулой- мишенью для АВК является субъединица 1 витамин К-эпоксид редуктазного комплекса (витамин К-эпоксидредуктаза, VKORC1). С помощью витамин К-эпоксидредуктаза происходит превращение витамин К-эпоксида в его активную форму (витамин К-гидрохинон), которая является кофактором для реакции карбоксилирования, необходимой для синтеза полноценных витамин К-зависимых факторов свертывания.

После приема внутрь производные кумарина абсорбируются в желудке и тощей кишке, при этом изменение кишечной бактериальной

флоры, синтезирующей витамин К, как в результате эндогенных причин, так и при приеме лекарств, оказывает антагонистическое действие в отношении антикоагулянтного эффекта кумаринов.

После всасывания производные кумарина прочно и обратимо связываются с плазменным альбумином. Препарат, связанный с альбумином, не попадает в печень, достигает с кровотоком почек и фильтруется клубочками. На превращения витамина К в печени оказывают влияние молекулы свободного кумарина.

Начало действия АВК наступает через 12-72 часа. Антикоагулянтный эффект реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования витамин К-зависимых факторов свертывания — протромбина (II), VII, IX и X факторов. При терапии АВК факторы свертывания крови, секретируемые гепатоцитами, содержат сниженное количество остатков γ-карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA — белки, образующиеся при дефиците витамина К). Они обладают сниженной способностью к активации в Ca²⁺-зависимых реакциях системы свертывания крови, что приводит к развиту состоянию гипокоагуляции.

Антагонисты витамина К уменьшают образование в печени белков противосвертывающей системы — протеинов С и S. При этом снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С опережает снижение содержания трёх витамин К зависимых факторов свертывания (II, IX и X факторов). Высокие стартовые дозы варфарина (10 мг и более) приводят к быстрому снижению протеина С, что может послужить причиной тромботических осложнений. Варфарин не является препаратом для создания быстрого антикоагуляционного эффекта, с этой целью следует использовать парентеральные антикоагулянты. У больных высокого риска тромбозомболических осложнений варфарин следует назначать на фоне гепаринотерапии, который в период насыщения варфарином создаст необходимый антикоагуляционный эффект.

Элиминация неизмененного препарата осуществляется через печень, а метаболитов — че-

рез почки. Для варфарина характерно наличие энтеропеченочной рециркуляции и период его полужизни составляет 40-50 часов. Пик действия у варфарина наступает на 3-6-й день, продолжительность эффекта — 36-72 часа, максимально до 5 дней. Действие АВК сохраняется в течение некоторого времени после отмены препарата.

На сегодняшний день единственно возможным способом контроля терапии АВК является протромбиновый тест, с представлением результатов в виде Международного нормализованного отношения (МНО).

Протромбиновый тест моделирует часть физиологических реакций активации системы свертывания крови. Методика его выполнения была предложена *Quick A.J. и соавт.* в 1935 г. и состоит в определении времени свертывания цитратной плазмы после добавления тромбопластина и ионов Ca^{2+} . Чувствительность тромбопластинов зависит от способа их производства и различается у тромбопластинов разных фирм. Система МНО утверждена ВОЗ для стандартизации протромбинового теста и позволяет учесть характеристики разных используемых тромбопластинов, выраженные в так называемом международном индексе чувствительности тромбопластина. Величина МНО в норме равна 1,0, его значения возрастают на терапии АВК, для большинства клинических ситуаций терапевтический диапазон МНО от 2,0 до 3,0.

3. Антитромботическая терапия при стабильных проявлениях атеротромбоза

3.1 Антитромботическая терапия у больных ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией

Всем больным со стабильной стенокардией при отсутствии абсолютных противопоказаний (желудочно-кишечное кровотечение, аллергия к аспирину) рекомендован неограниченно долгий приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.

У больных стабильной стенокардией клопидогрель в суточной дозе 75 мг может быть альтернативой аспирину при наличии противопоказаний к его приёму.

3.2. Антитромботическая терапия у больных, перенесших острые коронарные синдромы

3.2.1. Больным, перенесшим острые коронарные синдромы с наличием и без подъёма сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.

3.2.2. Больным, перенесшим ОКС с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, независимо от того проводилась ли им тромболитическая терапия, рекомендуется продолжить приём клопидогреля в течение 2-4-х недель в суточной дозе 75 мг. Имеются данные о целесообразности продления терапии клопидогрелем в течение 12 месяцев.

3.2.3. Больным, перенесшим ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется комбинация аспирина (75-100 мг в день) и клопидогреля (75 мг в день) в течение 12 месяцев.

3.2.4. Больным, перенесшим ИМ с дополнительными факторами риска тромботических эпизодов (обширный передний ИМ, наличие ХСН, тромб в полости сердца, мерцательная аритмия, тромбоэмболии в анамнезе), целесообразна комбинация антагонистов витамина К (МНО 2,0-3,0) с малыми дозами аспирина (не более 100 мг в день) по меньшей мере в течение трёх месяцев после ИМ.

3.3 Антитромботическая терапия у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

3.3.1. Всем пациентам, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование) рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.

3.3.2. У пациентов с установленным металлическим (без лекарственного покрытия) стентом рекомендуется комбинация аспирина с клопидогрелем, так как она эффективнее монотерапии аспирином в отношении развития тромбоза и рестеноза стента.

3.3.3. Длительность приёма комбинации аспирина (75-100 мг в сутки) и клопидогреля (75 мг в сутки) составляет 12 месяцев.

3.3.4. У пациентов с установленным стентом с лекарственным покрытием длительность

приёма комбинации аспирина (75-100 мг в сутки) и клопидогреля (75 мг в сутки) составляет 12 месяцев. Результаты немногочисленных наблюдательных исследований показали, что при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия может быть продолжена, однако её длительность не определена.

3.3.5. Для пациентов с установленным стентом и имеющих абсолютные показания к приёму антагонистов витамина К предлагается использовать тройную антитромботическую терапию: варфарин (целевое МНО=2,0) + аспирин 75 мг + клопидогрель 75 мг в день. В случае установки непокрытого стента длительность приёма клопидогреля составляет 4 недели, а при установке стента с лекарственным покрытием — 1 год.

3.3.6. У пациентов, перенесших стентирование, рекомендуется использовать клопидогрель, а не тиклопидин.

3.3.7. У пациентов, страдающих непереносимостью аспирина и перенесших ЧКВ, назначение тииенопиридинов предпочтительней, чем назначение дипиридамола.

3.3.8. У пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии иных абсолютных показаний, применение антагонистов витамина К не рекомендовано.

3.4. Антитромботическая терапия у больных, перенесших операцию аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования.

3.4.1. Всем пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ) рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг. Существует мнение, что терапию аспирином лучше начинать после операции.

3.4.2. У пациентов, перенесших АКШ, не рекомендуется к аспирину добавлять дипиридамола.

3.4.3. У больных, перенесших АКШ и имеющих аллергию к аспирину, в качестве антиагреганта рекомендуется назначение клопидогреля. Нагрузочная доза в 300 мг через 6 часов после операции, а затем 75 мг в день неограниченно долго.

3.4.4. Существует мнение экспертов, что у больных, подвергнутых АКШ в связи с острым

коронарным синдромом без подъёма ST, к постоянному приёму аспирина следует добавить клопидогрель в дозе 75 мг в сутки на период от 9 до 12 месяцев.

3.4.5. У пациентов, имеющих показания к АКШ и постоянно получающих клопидогрель в связи с острым коронарным синдромом, его следует отменить за 5 дней до предполагаемой операции.

3.4.6. У пациентов, перенесших АКШ при отсутствии других показаний, применение антагонистов витамина К не рекомендовано.

3.4.7. У пациентов, перенесших АКШ и имеющих показания к назначению антагонистов витамина К (например, искусственные клапаны сердца) предлагается использовать комбинацию аспирина и антагонистов витамина К.

3.4.8. Всем пациентам, перенесшим маммарокоронарное шунтирование (МКШ), рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-162 мг.

3.4.9. У пациентов, перенесших МКШ при отсутствии других показаний, применение антагонистов витамина К не рекомендовано.

3.5. Антитромботическая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

3.5.1. У больных с хронической сердечной недостаточностью, сочетающейся с наличием постоянной или пароксизмальной формами мерцательной аритмии и отсутствием противопоказаний, рекомендована терапия антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0).

3.5.2. Антагонисты витамина К рекомендованы также больным с хронической сердечной недостаточностью, имеющим тромб в полостях сердца или эпизод системной тромбоэмболии в анамнезе.

3.5.3. Антитромбоцитарные препараты уступают варфарину в снижении риска тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией.

3.5.4. Объединённый анализ двух небольших исследований, сравнивших эффективность варфарина и аспирина у больных ХСН, выявил, что риск госпитализаций больных в связи с усугуб-

лением симптомов ХСН был выше у пациентов, принимавших аспирин.

3.5.5. Нет доказательств тому, что назначение антитромбоцитарных препаратов снижает сердечно-сосудистый риск у больных ХСН.

3.6. Антитромботическая терапия у больных артериальной гипертонией

3.6.1. Больным с артериальной гипертонией, перенесшим сердечно-сосудистые события, следует назначать антитромбоцитарные препараты (аспирин 75-100 мг/сут) при условии отсутствия чрезмерного риска кровотечений.

3.6.2. Возможность назначения малых доз аспирина следует также рассмотреть у больных артериальной гипертонией, не переносивших ССЭ, если они старше 50 лет и у них умеренно повышен креатинин или имеется высокий риск ССЭ. Во всех этих случаях при назначении аспирина снижение риска развития инфаркта миокарда превышает риск кровотечений.

3.6.3. В целях снижения риска геморрагического инсульта антитромбоцитарную терапию следует начинать после стабилизации уровня артериального давления.

3.7. Антитромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией

В основе антитромботической терапии у больных мерцательной аритмией (МА) лежит оценка риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Данные о тромбоэмболиях у пациентов, вошедших в группы контроля исследований, посвящённых изучению эффективности антитромботической терапии у больных МА, послужили основой для выявления у них факторов риска ишемического инсульта. Факторы риска сформулированы в таблице 1.

На основе факторов риска создана удобная шкала, позволяющая врачу оценить риск ишемического инсульта у каждого пациента с мерцательной аритмией. Шкала получила название CHADS₂. Каждая буква данной аббревиатуры соответствует английскому названию одного из факторов риска. Сумма баллов складывается из

Таблица 1

Факторы, повышающие риск ишемического инсульта и системных эмболий у больных мерцательной аритмией (рекомендации по лечению больных мерцательной аритмией АСС/АНА/ESC 2001)

Фактор	Относительный риск по сравнению с больными без фактора риска
Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2,5
Артериальная гипертония	1,6
Хроническая сердечная недостаточность	1,4
Пожилой возраст	1,4
Сахарный диабет	1,7
Ишемическая болезнь сердца	1,5

«стоимости» каждого фактора риска. Все факторы, за исключением перенесенного инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения оцениваются в один балл, а последний в два балла. Оценив сумму баллов у каждого пациента с мерцательной аритмией, врач легко может сориентироваться в риске развития у него инсульта в течение года и принять решение о необходимости адекватной антитромботической терапии.

Последний консенсус, подписанный в 2006 году тремя ведущими мировыми кардиологическими обществами (Американская ассоциация сердца, Американский колледж кардиологов и Европейское общество кардиологов) создал рекомендации для всех возможных больных с МА. Все факторы риска разделены на три категории: слабые или менее значимые, факторы риска средней значимости и факторы, ассоциированные с высоким риском тромбоэмболий (см. табл. 2).

Для большинства больных МА варфарин является препаратом выбора для профилактики инсульта, назначение аспирина возможно только при отсутствии каких либо факторов риска, либо при наличии у больного не более одного фактора риска средней значимости (см. табл.2).

Таблица 2

Антитромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией (рекомендации ACC/AHA/ESC 2006)

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет ФР	Аспирин 81-325 мг	
1ФР средней значимости	Аспирин 81-325 мг/день или варфарин (МНО 2,0-3,0, цель — 2,5)	
1ФР высокой значимости или ≥ 1 ФР средней значимости	Варфарин (МНО 2,0-3,0, цель — 2,5)	
Менее значимые или «слабые» ФР	ФР средней значимости	ФР высокой значимости
• Женский пол • Возраст 65-74 лет • ИБС • Тиреотоксикоз	• Возраст ≥ 75 лет • АГ • ХСН • ФВ $\leq 35\%$ • СД	• ИИ/ПНМК/СЭ в анамнезе • Митральный стеноз • Протезированные клапаны*

Примечание. * — в случае механических протезах целевое МНО $> 2,5$

Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией

3.7.1. Антитромботическая терапия для профилактики инсульта рекомендована всем больным с мерцательной аритмией за исключением пациентов с идиопатической формой МА, не имеющих заболевания сердца, а также пациентов имеющих абсолютные противопоказания.

3.7.2. Выбор антитромботического препарата для профилактики инсульта у больных МА осуществляется на основе оценки риска инсульта и геморрагических осложнений у конкретного пациента.

3.7.3. У больных МА, имеющих высокий риск инсульта, определяющийся наличием хотя бы одного ФР высокой значимости (ишемический инсульт/ПНМК в анамнезе, митральный стеноз, механические протезы клапанов сердца) рекомендована неопределённо долгая терапия антагонистами витамина К (варфарином) со значениями МНО в диапазоне 2,0-3,0.

3.7.4. У больных МА, имеющих не менее одного фактора риска средней значимости (возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка с фракцией выброса не более 35%), показана неопределённо долгая терапия антагонистами витамина К (варфарином) со значениями МНО в диапазоне 2,0-3,0.

3.7.5. Контроль за подобранной дозой АВК (определение МНО) в начале терапии осуществляется еженедельно, после достижения стабильного уровня антикоагуляции — один раз в месяц.

3.7.6. Аспирин в суточной дозе 81-325 мг рекомендован больным МА с низким риском развития ишемического инсульта (не имеющим факторов риска ишемического инсульта).

3.7.7. У больных МА и механическими протезами клапанов сердца целевое значение МНО зависит от вида протеза, но не может быть меньше 2,5.

3.8.8. У больных с трепетанием предсердий антитромботическая терапия с целью профилактики инсульта проводится аналогично больным, имеющим мерцательную аритмию.

3.7.9. С целью первичной профилактики тромбоэмболий у больных МА с одним ФР средней значимости (возраст старше 75 лет (особенно у женщин), артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка с фракцией выброса не более 35%) альтернативой варфарину может быть аспирин. При выборе препарата учитываются риск кровотечений, возможность достижения устойчивой и безопасной антикоагуляции и предпочтения пациента. Однако, степень доказательности данной рекомендации уступает предыдущим.

3.7.10. При наличии у больного МА не менее одного из «слабых» факторов риска ИИ (возраст

65-74 лет, женский пол, ишемическая болезнь сердца) в качестве альтернативы варфарину может быть рассмотрен аспирин.

3.7.11. Выбор антитромботического препарата у больных с пароксизмальной и персистирующей формой мерцательной аритмии осуществляется аналогично больным с постоянной формой МА.

3.7.12. Потребность в антитромботической терапии у пациентов мерцательной аритмией должна регулярно пересматриваться, особенно, в связи с возникающими вновь показаниями и противопоказаниями у больного.

3.7.13. У больных пожилого возраста с риском геморрагических осложнений и наличием показаний к АВК с целью первичной профилактики инсульта и системных эмболий, целевые значения МНО, по мнению экспертов, могут быть снижены до 2,0 (терапевтический диапазон 1,6-2,5).

3.7.14. Тактика ведения больных МА, получающих варфарин и подвергнутых стентированию коронарных артерий, изложена в разделе, посвященном антитромботической терапии у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства.

3.8. Инвазивные вмешательства, у больных, длительно принимающих варфарин

У больных МА с низким риском тромбоэмболий (отсутствие факторов риска тромбоэмболических осложнений) варфарин может быть отменен на срок от 5 до 7 дней.

Инвазивное вмешательство можно безопасно проводить при значениях МНО $<1,5$. Если перед проведением вмешательства, несмотря на отмену варфарина, сохраняется МНО $\geq 1,5$, то в течение одного — двух дней перед вмешательством могут быть назначены небольшие дозы витамина К (2-3 мг *per os*).

После временной отмены АВК, в связи с инвазивным вмешательством, рекомендуется возобновить терапию варфарин через 12-24 часа после вмешательства или после достижения адекватного гемостаза.

В случае необходимости прервать терапию АВК у больных МА с высоким риском тромбоэмболий на период более 7 дней (например,

при плановом хирургическом вмешательстве) антагонисты витамина К следует заменить нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в дозах, применяемых для лечения венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии. НФГ и НМГ имеют достаточно короткий период полужизни и их можно отменить непосредственно перед вмешательством, тем самым уменьшить длительность периода без антикоагулянтной терапии. Предпочтительней подкожное введение НМГ, особенно в случае амбулаторного ведения пациентов.

Для больных МА, имеющих средний риск тромбоэмболий, при переходе на парентеральные антикоагулянты можно использовать как терапевтические дозы НФГ или НМГ, так и профилактическую дозу НМГ.

Низкомолекулярный гепарин следует отменить за 24 часа до оперативного вмешательства, при этом при последней перед вмешательством инъекции лучше ввести половинную дозу препарата. При использовании НМГ необходимости в рутинном контроле активности против фактора Ха нет.

В случае перехода с варфарина на внутривенное введение НФГ его следует отменить не менее чем за 4 часа до вмешательства.

После малых хирургических вмешательств или после инвазивных процедур НМГ можно возобновить через 24 часа. После большого хирургического вмешательства или при повышенном риске кровотечения рекомендуется отложить возобновление терапии НМГ или НФГ на 48-72 часов для обеспечения адекватного гемостаза. В особых случаях, после индивидуальной оценки риска кровотечения и возможности осуществления адекватного гемостаза время возобновления терапии НМГ или НФГ может быть отложено на более длительный период.

Алгоритм возобновления терапии варфарином после инвазивного вмешательства представлен в табл. 3.

Существует мнение экспертов, что при проведении малых хирургических вмешательств (стоматологические, дерматологические, удаление катаракты) можно не отменять АВК на период вмешательства, однако это возможно в

Таблица 3

Алгоритм насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии

Назначить гепарин (нефракционированный или гепарин с низким молекулярным весом в лечебной дозе) + варфарин в дозе 5 мг в течение 2-х дней	
Измерить МНО на третий день	
МНО	Действие
< 1,8	• Продолжить гепарин в лечебной дозе • Увеличить дозу варфарина на 1/2 таблетки • Определить МНО через 1 день
1,8-2,0	• Продолжить гепарин в половинной лечебной дозе • Дозу варфарина не менять • Определить МНО на следующий день
2,0-3,0	• Отменить гепарин • Дозу варфарина не менять • Определить МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы АВК по стандартной схеме под контролем МНО

случае использования местно гемостатической губки и уверенности в обеспечении адекватного гемостаза. Тем не менее, по нашему мнению, более безопасным является отмена варфарина на 2-3 дня с возобновлением терапии сразу же после процедуры.

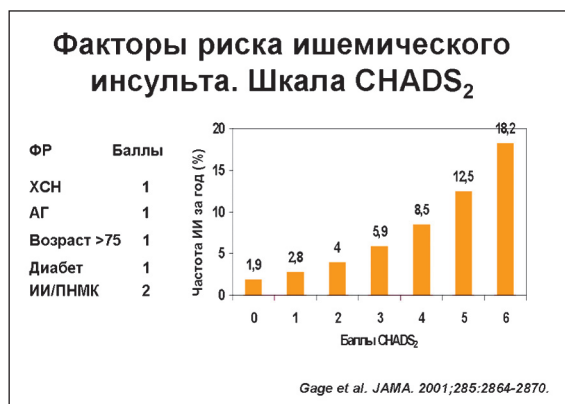
В случае проведения экстренного хирургического или инвазивного вмешательства

у больного, принимающего адекватную дозу АВК, рекомендуется назначить витамин К₁ (2,5-5мг) в/в или *per os*. Если существует необходимость в более быстром снижении МНО, показано введение свежезамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса в сочетании с в/в введением небольших доз витамина К.

Литература

1. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 2375-2414.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-2442.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non- ST- segment elevation acute coronary syndrome 2008. Eur Heart J 2007; 28: 1598-1660.
4. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2008. Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.
5. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (Suppl): 67S-887S.

Приложения



ПЛАН ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА

Для верификации противопоказаний и уточнения состояния потенциальных источников кровотечений до назначения антикоагулянтов рекомендуется проведение обследования больного.

1. Общий анализ крови (признаки анемии).
2. Биохимический анализ крови (печеночные ферменты, общий белок, билирубин, креатинин).
3. Коагулограмма (МНО и протромбин).
4. Анализ кала на скрытую кровь.
5. Общий анализ мочи/ анализ мочи по Нечипоренко.
6. Ультразвуковое исследование почек.
7. Осмотр гинеколога.

ПЛАН ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА (при наличии показаний)

1. Эзофагогастродуоденоскопия для больных с анамнезом язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки/положительным результатом анализа кала на скрытую кровь/болевым синдромом в животе.

2. Осмотр окулистом для больных с высокой артериальной гипертензией для исключения кровоизлияний на глазном дне.

3. Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография у больных, перенесших инсульт для исключения геморрагического характера инсульта.

Противопоказания к назначению антагонистов витамина К

Перед назначением варфарина необходимо оценить наличие противопоказаний.

Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тысяч в 1 мм³).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ВАРФАРИНА

1. Непереносимость или аллергия на препарат	
2. Наличие заболеваний и состояний, потенциально опасных развитием кровотечений	• внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации • геморрагический инсульт в анамнезе • активное кровотечение любой локализации • недавняя травма или операция • язвенная болезнь желудка или 12 п.к. в стадии обострения • гиповитаминоз витамина К • злоупотребление алкоголем • портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода • нарушение функции почек (креатинина крови > 200 ммоль/л) • нарушение функции печени с более чем 3-х кратным повышением уровня гепатоспецифичных ферментов • высокая АГ, устойчивая к медикаментозному лечению (уровень АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.) • тромбоцитопения • необходимость постоянного приема НПВС • злокачественные новообразования • тяжелые нарушения ЦНС в анамнезе • деменция • отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции

Все остальные состояния являются относительными противопоказаниями, и выбор осуществляется на основании индивидуальной оценки отношения пользы и риска кровотечения.

Перед назначением варфарина необходимо уточнить, были ли у больного геморрагические осложнения в анамнезе, такие как кровотечение из желудочно-кишечного тракта, макрогематурия, метроррагии в менопаузе у женщин. Варфарин может быть назначен после проведения соответствующего обследования, подтверждающего отсутствие риска кровотечения в настоящее время.

Подбор дозы варфарина

Начало терапии варфарином предусматривает назначение насыщающей дозы 5-7,5 мг в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы ориентируясь на достигнутый уровень МНО. Меньшие стартовые дозы варфарина (5 мг и менее) рекомендуются больным старше 70 лет, имеющим низкую массу тела, хроническую сердечную недостаточность или почечную недостаточность, а также при исходном нарушении функции печени, совместном приеме амиодарона а также у больных, недавно перенесших хирургическую операцию.

В период подбора индивидуальной дозы варфарина, контроль МНО осуществляется один раз

Таблица

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО* (таблетки, содержащие 2,5 мг действующего вещества)

Первые два дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3 день	Утром определить МНО	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 2,0-3,0*	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО >4,0	Пропустить 1 приём, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
4-5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Примечание. * — терапевтический диапазон МНО при применении варфарина без антиагрегантов составляет для больных мерцательной аритмией неклапанной этиологии 2,0-3,0, при имплантации искусственных клапанов сердца 2,5-3,5, при их сочетании с одним антиагрегантом 2,0-3,0, при сочетании с двумя антиагрегантами 2,0-2,5.

в 2-3 дня. При получении двух последовательных значений МНО в целевом диапазоне, следующее измерение следует провести через 1 неделю, а в дальнейшем уровень МНО измеряется 1 раз в месяц. При изменении дозы варфарина, а также в случае назначения препаратов, влияющих на

метаболизм АВК, следует проконтролировать МНО через 3-7 дней. Алгоритм подбора дозы варфарина представлен в таблице. До получения результатов проводимых в настоящее время специальных рандомизированных исследований рутинное использование фармакогенетического

МЕДИКАМЕНТЫ, ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ И СОСТОЯНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

	Увеличивают эффект АВК	Уменьшают эффект АВК
Лекарства	Антибиотики • пенициллины • цефалоспорины 2-3-го поколения • монолактамы • эритромицин • тетрациклин • метронидазол Кардиологические препараты • амиодарон • пропafenон • хинидин • дизопирамид Аспирин Нестероидные противовоспалительные средства Анаболические стероиды H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы: • циметидин • омепразол Противотуберкулезные препараты: • изониазид Ловастатин Аллопуринол	Седативные и противосудорожные • барбитураты • карбамезепин Цитостатики • азатиоприн • циклоспорин Гастроэнтерологические препараты • сукральфат • антациды Противотуберкулезные препараты • рифампицин
Пищевые продукты	Гинко Билоба, чеснок, дягиль, экстракт папаи, витамин Е, Дьяволов коготь (входит в состав БАД для лечения артрита), шалфей краснокорневищный (входит в состав Болюсов Хуато)	• Продукты, содержащие большое количество витамина К: зеленые бобы, шпинат, листья зеленого салата, авокадо. • Женьшень, Коэнзим Q10
Состояния	• однократное употребление алкоголя • печеночная недостаточность • плохая усвояемость и усиленная потеря белка в кишечнике • гипертиреоз • лихорадочное состояние • почечная недостаточность *	• хроническое употребление алкоголя • почечная недостаточность **

Примечания. * — снижение уровня альбумина плазмы приводит к тому, что большее число молекул кумарина находится в свободном состоянии, что повышает чувствительность к АВК; ** — за счет снижения скорости связывания кумаринов с альбумином из-за качественных изменений в последнем.

подхода к назначению АВК не рекомендовано.

Доза варфарина на протяжении терапии может изменяться, в зависимости от показателя МНО (кратность измерения которого, в среднем, составляет 1 раз в месяц) и других факторов (сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия и др.).

Существуют медикаменты и вещества растительного происхождения, влияющие на метаболизм АВК. Предпочтение следует отдавать препаратам, действие эффект которых на антикоагулянтный эффект незначим. Использование

препаратов, влияющих на метаболизм варфарина, требует коррекции дозы последнего и контроля МНО через 3-5 дней.

Существуют пациенты, значения МНО у которых значительно различаются от измерения к измерению. Для больных, длительно принимающих варфарин, и имеющих значительные колебания МНО, которые нельзя объяснить стандартными причинами, эксперты рекомендуют использование ежедневно небольших доз витамина К₁ (100-200 мкг), что может способствовать стабилизации уровня МНО.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К

Основной опасностью терапии АВК является возможность развития кровотечения любой локализации. Очень редко встречаются аллергические реакции (зуд, сыпь), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в животе), проходящее облысение.

Возникновение большого кровотечения (т.е. приведшего к смерти, нарушениям сердечной или дыхательной деятельности, другим необратимым последствиям, потребовавшего хирургического лечения или переливания крови) всегда требует срочной госпитализации больного для поиска причины кровотечения и его остановки. Возобновление терапии АВК после большого кровотечения возможно лишь в случае обнаружения и устранения причины кровотечения. Целевой диапазон МНО у пациентов, перенесших кровотечение, должен быть снижен до 2,0-2,5.

Возникновение малых геморрагических осложнений (любого внутреннего или наружного кровотечения, не потребовавшего госпитализации, дополнительного обследования и лечения, требует временной отмены АВК впредь до остановки кровотечения, поиска его возможной причины и коррекции дозы варфарина. В случае рецидивирования малых геморрагий целевой уровень МНО необходимо снизить до 2,0-2,5.

Наиболее часто кровотечения возникают в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах,

поэтому во время насыщения АВК необходим контроль анализов мочи для исключения микрогематурии и исследование кала на скрытую кровь.

У больных с анамнезом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих АВК, целесообразно один раз в год проводить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и дважды в год курсы противоязвенной терапии. При появлении жалоб, подозрительных в отношении обострения язвенной болезни или гастрита, целесообразно проведение внеочередной ЭГДС.

Назначение варфарина больным с артериальной гипертонией возможно только после достижения адекватного артериального давления. В период дестабилизации артериальной гипертонии варфарин необходимо отменить и возобновить лечение только после коррекции гипотензивной терапии и стабилизации артериального давления.

Наиболее частой проблемой у больных с артериальной гипертонией, принимающих АВК, являются носовые кровотечения, возникающие при повышении артериального давления. Необходимо разъяснить пациенту, что развившееся носовое кровотечение, в первую очередь может быть обусловлено повышением артериального давления. Быстрый дополнительный прием больным гипотензивных препаратов часто спо-

способствует прекращению кровотечения в домашних условиях.

Необходимо проинформировать пациента, что в случае развития большого кровотечения ему необходимо срочно связаться с врачом. В случае развития незначительной кровоточивости (кровоточивость десен, носовое кровотечение, синяки, потемнение цвета мочи, появление незначительного количества крови в кале при дефекации) необходимо проинформировать врача и самостоятельно пропустить прием варфарина.

Тактика врача при бессимптомном повышении МНО определяется степенью его повы-

шения, наличием потенциальных источников кровотечений и необходимостью инвазивных вмешательств в ближайшее время, и в соответствии с последними рекомендациями [АССР, 2008 г.] предусматривает отмену антикоагулянтов, пероральное назначение фитоме-надиона (витамина К₁), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VII фактора, свежезамороженной плазмы. (смотри таблицу). К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену антагонистов витамина К и введение свежезамороженной плаз-

Таблица

Тактика врача в случае повышения МНО или развития кровотечения

МНО	Кровотечение	Тактика
<5,0	Нет большого	• ↓ очередную дозу или пропустить • дополнительно МНО • при небольшом ↑МНО, особенно при наличии причины, ничего не менять, дополнительно МНО
>5,0, но <9,0	Нет большого	• пропустить 1-2 приёма • участить МНО • продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе
>5,0, но <9,0	Нет большого	• если высокий риск кровотечения • пропустить очередной приём • витамин К (1-2,5 мг <i>per os</i>) • участить МНО • продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе
>5,0, но <9,0	Нет большого	• если нужно о. Быстро ↓ МНО (экстр. хирург. вмеш.) • витамин К до 5 мг <i>per os</i> • МНО должно нормализоваться в течение 24 часов • если МНО не снизилось то 1-2мг витамина К <i>per os</i>
>9,0	Нет большого	• приостановить терапию варфарином • витамин К (2,5 -5,0 мг <i>per os</i>) • МНО должно снизиться в течение 24-48 часов (1В) • участить МНО, при необходимости витамин К, возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО
>5,0	Да большое	• прервать лечение варфарином • витамин К 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП, концентрат ПК, рекомб. фVIIa. Повторить вит. К каждые 12 часов для стабильности МНО
> терапевтического уровня	Да жизнеугрожающее	• прервать лечение варфарином • витамин К 10 мг в/в медленно + СЗП, концентрат ПК, рекомб. фVIIa, в зависимости от экстренности ситуации. Повторять при необходимости
>5,0, но <9,0	Нет большого	• если принято решение дать витамин К, то лучше <i>per os</i> чем п/к

мы. Концентрат протромбинового комплекса и пероральная форма витамина K_1 (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в России и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.

Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина K_1 . Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания *de novo* за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приёма наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К-зависимых факторов свертывания. Имеющийся в распоряжении врачей отечественный препарат фитоменадион в капсулах по 0,1 г, содержащий 10% масляный раствор витамина

K_1 , не может использоваться с целью снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10 мг, вызывает резистентность к действию АВК в течение 7-10 дней.

Риск кровотечений возрастает при проведении любых инвазивных вмешательств — стоматологические офтальмологические, урологические процедуры, фиброскопия с проведением биопсии, любые операции, ангиография, внутримышечные инъекции.

Проведение любых инвазивных вмешательств на фоне продолжающейся терапии варфарином способствует повышению риска периперационных кровотечений. Альтернативой варфарину в период подготовки и проведения хирургического вмешательства является гепарин, как нефракционированный, так и низкомолекулярный.

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ: ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ ТОРАКАЛЬНЫХ ВРАЧЕЙ

И.С. Явелов

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

В июне 2008 года опубликована обновленная версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии [1-14]. Этот объемный документ, основанный на анализе большого массива накопленных фактов, пользуется большим авторитетом и отражает современные представления об оптимальном клиническом применении антитромботических лекарственных средств.

В данном сообщении будут рассмотрены подходы к использованию антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К — АВК) так, как они представлены в указанном документе.

Чтобы оценить значимость того или иного положения, содержащегося в документах, подготовленных различными группами экспертов, очень важно учитывать не только формулировки, но и суждение о целесообразности использования той или иной рекомендации на практике (ее «уровень» или «класс»), а также убедительность доказательств (фактов), на которых она основывается. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей использована система оценок, отличающаяся от применяемой Европейским кардиологическим обществом и Американскими Коллегией кардиологов и Ассоциацией сердца (табл. 1). Очевидно, что в основе «сильных» рекомендаций класса 1 (особенно 1А) лежит солидная доказательная база. Соответственно, для того, чтобы их изменить или отвергнуть, требуются достаточно серьезные основания. Напротив, «слабые» рекомендации класса 2 (в особенности 2С) из-за недостаточной изученности содержат большой элемент неопределенности и во многом отражают мнение группы

экспертов, работавших над текстом документа. Очевидно, в подобной ситуации, когда нет оснований для более обоснованного суждения, мнения различных специалистов могут заметно отличаться и при появлении новых фактов предложенный подход может быть пересмотрен. Наконец, нельзя забывать, что рекомендации не могут предусмотреть всех возможных обстоятельств, влияющих на выбор подхода к лечению конкретного больного, не являются предписанием, и принятие окончательного решения всегда остается прерогативой лечащего врача. Подходы к практическому применению рекомендаций разной силы представлены в табл. 2.

Антикоагулянты непрямого действия: общие подходы

АВК активно используются в клинической практике более 60 лет. Их эффективность установлена в хорошо спланированных клинических испытаниях при многих заболеваниях. Однако АВК присущ ряд свойств, затрудняющих их применение на практике. Так, для препаратов этой группы характерны узкое терапевтическое окно, существенное различие индивидуального ответа на препараты из-за генетических особенностей и ряда других факторов, взаимодействие со многими лекарственными средствами и пищей, трудности стандартизации лабораторного контроля, необходимость знания фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, а также хорошего взаимопонимания у больных для поддержания терапевтического уровня антикоагуляции. Тем не менее, АВК в настоящее время — единственная группа препаратов, относящихся к антикоагулянтам, доступных в таблетированном виде (для приема внутрь), что крайне важно в случаях, ког-

Таблица 1

Градация рекомендаций в 8-х практических клинических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по анти тромботическому лечению и тромболитической терапии, основанных на доказанном

Класс рекомендации	Соотношение пользы и риска, весомость	Методологическое качество поддерживающих фактов	Практическое значение
1A = сильная рекомендация, доказательства высокого качества	Желаемые эффекты ¹ явно перевешивают нежелательные ² и наоборот.	Непротиворечивые свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований без серьезных ограничений или исключительно сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Рекомендация может быть приложена к большинству больных в большинстве ситуаций. Крайне маловероятно, что дальнейшее изучение изменит нашу уверенность в оценке эффекта.
1B = сильная рекомендация, доказательства среднего качества		Свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, не прямые или неточные) или очень сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Рекомендация может быть приложена к большинству больных в большинстве ситуаций. Исследования более высокого качества могут оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить эту оценку.
1C = сильная рекомендация, доказательства низкого или очень низкого качества		Свидетельства, по крайней мере, для одного критического неблагоприятного исхода в исследованиях, предназначенных для наблюдения, отдельными группами больных или рандомизированных контролируемых исследованиях с серьезными методологическими дефектами или не прямые данные.	Рекомендация может быть приложена к большинству больных во многих ситуациях. Исследования более высокого качества, по-видимому, должны оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут сильно изменить эту оценку.
2A = слабая рекомендация, доказательства высокого качества	Желаемые эффекты ¹ тесно уравновешены нежелательными ² .	Непротиворечивые свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований без серьезных ограничений или исключительно сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Наилучший способ действия может быть различным в зависимости от обстоятельств, больного или социальных ценностей. Крайне маловероятно, что дальнейшее изучение изменит нашу уверенность в оценке эффекта.
2B = слабая рекомендация, доказательства среднего качества		Свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, не прямые или неточные) или очень сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Наилучший способ действия может быть различным в зависимости от обстоятельств, больного или социальных ценностей. Исследования более высокого качества могут оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить эту оценку.

Окончание табл.

Класс рекомендации	Соотношение пользы и риска, весомость	Методологическое качество поддерживающих фактов	Практическое значение
2C = слабая рекомендация, доказательства низкого или очень низкого качества		Свидетельства, по крайней мере, для одного критического неблагоприятного исхода в исследованиях, предназначенных для наблюдения, отдельными группами больных или рандомизированных контролируемых исследованиях с серьезными методологическими дефектами или непрямыми данными.	Альтернативные подходы могут быть одинаково резонными. Исследования более высокого качества, по-видимому, должны оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут сильно изменить эту оценку.

Примечания.

¹ – желаемые эффекты могут включать благоприятное влияние на исходы, связанные с состоянием здоровья, уменьшение потребности в лечении и снижение использования ресурсов (обычно измеряется в виде стоимости);

² – нежелательные эффекты могут включать серьезные побочные проявления, большую потребность в лечении и больший расход ресурсов.

Таблица 2

Примеры использования сильных и слабых рекомендаций

Сильная рекомендация для конкретного вмешательства	Для больных: большинство лиц в этой ситуации захочет подвергнуться рекомендуемому вмешательству, и только немногие не захотят. Формальная помощь при принятии решения в соответствии с собственными ценностями и предпочтениями, хотя и полезна у полностью информированных больных, будет требоваться редко.
	Для клиницистов: большинство больных должно получить это вмешательство.
	Для оценки качества: приверженность данной рекомендации может быть использована как критерий качества оказания медицинской помощи. Если клиницисты решают не следовать этой рекомендации, они должны документировать причины, повлиявшие на их предпочтения.
Слабая рекомендация для конкретного вмешательства	Для больных: большинство лиц в этой ситуации захочет подвергнуться рекомендуемому вмешательству, но многие не захотят.
	Для клиницистов: очень полезна помощь в принятии решения больными с учетом их ценностей и предпочтений. Врачу следует самому изучить факты или обзор накопленных фактов и быть готовым к обсуждению с больными доказательной базы, а также их индивидуальных ценностей и предпочтений.
	Для оценки качества: в качестве критерия качества можно использовать факт обсуждения клиницистами аргументов «за» и «против» в отношении вмешательства с больными и документацию этого обсуждения.

да необходимо длительное (иногда пожизненное) воздействие на систему свертывания крови.

Среди АВК наиболее широко используется варфарин, поэтому в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей именно он подразумевается в случаях, когда в тексте упоминаются АВК

Особенности действия. АВК влияют на цикл взаимопревращения витамина К и его эпокси-

да преимущественно за счет угнетения в печени фермента витамин К оксид редуктазы, что приводит к нарушению γ-карбоксилирования протеинов, зависящих от витамина К. В результате образуются частично карбоксилированные и декарбоксилированные белки со сниженной функциональной активностью. Среди них как белки, обладающие коагулянтной активностью (факторы свертывания крови II, VII, IX и X), так

и природные антикоагулянты (протеины С, S и Z). В большинстве ситуаций антикоагулянтное действие АВК преобладает. Антикоагулянтное действие АВК можно преодолеть при введении низких доз витамина К₁. При использовании более высоких доз витамина К, который накапливается в печени, больные становятся устойчивыми к действию АВК вплоть до 1 недели или дольше за счет работы фермента, мало чувствительного к воздействию препаратов этой группы. АВК воздействует также на карбоксилирование отдельных протеинов в костях, что связывают с развитием врожденных дефектов костной системы у плода при их приеме во время беременности.

Другие производные кумарина (аценокумарол, фенпрокумон) отличаются от варфарина как по продолжительности действия, так и особенностям метаболизма и выраженности антикоагулянтного действия их изомеров (R- и S-).

Показано, что для выраженности воздействия варфарина имеют значение активность фермента, отвечающего за метаболизм более активного S-энантиомера в печени (изофермент 2C9 цитохрома P450), чувствительность к действию варфарина витамин К оксид редуктазы, а также наличие достаточно редкой генетической мутации, обуславливающей выраженное снижение активности фактора IX под влиянием производных кумарина.

Антитромботическое действие варфарина традиционно связывали со снижением активности четырех указанных выше факторов свертывания крови, зависящих от витамина К. Однако накопленные факты дают основания полагать, что антикоагулянтное и антитромботическое действия препарата могут не совпадать и что последнее в большей степени связано с уменьшением активности протромбина и, возможно, фактора свертывания крови X. В итоге в то время как появление антикоагулянтного эффекта препарата ожидается в первые 6-24 часа, когда уменьшается активность фактора свертывания VII с периодом полужизни примерно 6 часов, полное антикоагулянтное действие ожидается позже, поскольку время полужизни протромбина составляет примерно 60-72 часа. С этим связаны представления о длительности одновременного парентерально-

го ведения антикоагулянтов прямого действия и приема варфарина внутрь в начале использования АВК, которое должно составлять не менее 4 суток. Полагают, что такая продолжительность использования антикоагулянтов прямого действия позволит обеспечить защиту больного пока содержание фактора свертывания крови X и протромбина уменьшится и достигнет уровня плато. Однако если ситуация не неотложная (например, хроническая стабильная фибрилляция предсердий), применение варфарина может быть начато без одновременного введения антикоагулянтов прямого действия, в том числе амбулаторно. Использовать последние для предупреждения возможного состояния гиперкоагуляции, вызванного снижением содержания антикоагулянтных протеинов в начале приема варфарина, считают разумным у больных с известным дефицитом протеина С или другой тромбофилией.

Для контроля лечения АВК рекомендуется использовать Международное нормализованное отношение (МНО), для расчета которого необходимо знать Международный индекс чувствительности тромбопластина (МИЧ), применяемого для определения протромбинового времени. МИЧ сообщается производителем. Рекомендуется применять тромбопластины как минимум с умеренным ответом (МИЧ <1,7). Вместе с тем при клиническом использовании МНО имеется ряд проблем. Так, значения МИЧ определяются на плазме больных, получающих стабильную дозу АВК как минимум 6 недель, и высокие значения МНО исключаются из процесса калибровки. Поэтому значения МНО менее надежны в период подбора дозы, а также когда оно превышает 4,5, особенно если результаты получены в разных лабораториях. Однако даже здесь МНО предпочтительнее показателей, не учитывающих чувствительность тромбопластина. Кроме того, на некоторые тромбопластины оказывают влияние присутствие волчаночного антикоагулянта, значения МНО зависят от особенностей оборудования для выполнения теста (что может потребовать дополнительной калибровки на местах), а также нюансов, связанных с забором крови (при относительном увеличении количества цитра-

та, связанным с недостаточным наполнением пробирки, МНО растет).

Подбор дозы. При начале использования АВК рекомендуется в первые 1 или 2 суток у большинства больных использовать дозы варфарина между 5 и 10 мг [1В]. У лиц пожилого возраста или больных со сниженным интеллектом, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, заболеванием печени, недавней крупной операцией или принимающих препараты, повышающие чувствительность к варфарину (например, амиодарон), рекомендуются более низкие начальные дозы (не более 5 мг) [1С] с последующим подбором дозы в зависимости от МНО. Кроме того, у пожилых советуют чаще контролировать МНО чтобы период времени, когда оно находится в границах терапевтического диапазона, были максимален. Во время подбора дозы одни клиницисты предпочитают использовать таблетки с фиксированной дозировкой, которые при необходимости надо дробить на части, другие предпочитают предоставить больному таблетки с различным содержанием действующего вещества. Отмечают, что эти подходы дают одинаковые результаты, однако первый может быть более сложным для больного.

В настоящее время предполагают, что в начале использования АВК подход с индивидуальным выбором доз на основании результатов фармакогенетического исследования, широко применять не следует из-за недостаточной изученности (отсутствия данных рандомизированных исследований) [2С]. Предполагают, что мониторингирование МНО будет начато после приема двух или трех доз АВК [2С]. При этом у госпитализированных больных МНО обычно определяют ежедневно до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2-3 раза в неделю в первые 1-2 недели и затем реже в зависимости от стабильности МНО. При амбулаторном начале приема варфарина частота определения МНО в начале лечения может быть уменьшена до 1 раза в несколько дней, пока не будет подобрана стабильная доза препарата. После того, как доза АВК станет стабильной, предполагаемая частота определения МНО составляет не реже, чем каждые 4 недели [2С]. При этом более частое опре-

деление МНО способствует более эффективному поддержанию его в границах терапевтического диапазона. В частности, такого подхода советуют придерживаться у больных с неустойчивым ответом на АВК. Если требуется коррекция дозы препарата, следует повторить цикл более частого мониторингирования МНО, пока снова не будет достигнут стабильный ответ на подобранную дозу.

Выбор того, кто будет определять МНО (сам больной или медицинский работник) зависит от многих факторов. У надлежащим образом отобранных и обученных больных самостоятельное определение МНО и коррекция дозы АВК — эффективная альтернативная модель лечения. Предполагают внедрение подобной модели там, где это приемлемо [2В]. По имеющимся данным применение компьютерных программ для подбора дозы АВК в сравнении с традиционным («ручным») способом как минимум столь же эффективно. Эксперты полагают, что выбор данного подхода зависит от многих факторов и воздерживаются от рекомендаций.

Не терапевтические значения МНО. Причинам изменений МНО многообразны и включают неточность его определения, изменения количества поступающего в организм витамина К, изменения абсорбции витамина К, изменения метаболизма варфарина, изменение синтеза или метаболизма факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, другие эффекты сопутствующего медикаментозного лечения, а также недостаточную приверженность больного к лечению. Рекомендуемые подходы к ведению больных с чрезмерно увеличенным МНО представлены в таблице 3.

Если принято решение использовать витамин К₁, его следует применять в дозе, обеспечивающей быстрое снижение МНО, но не до субтерапевтического уровня, избегать слишком высоких доз, вызывающих резистентность к последующему воздействию варфарина, а также анафилактических реакций. Ответ на подкожное введение витамина К менее предсказуем и наступает позже, чем при приеме внутрь, и поэтому в настоящее время речь идет либо о приеме препарата внутрь, либо о его медленной внутривенной инфузии.

При угрожающих жизни кровотечениях необходимо немедленное снижение МНО. Этой ситуации можно использовать свежзамороженную плазму, однако для полного эффекта требуется ее большое количество, на инфузию которого требуются часы. Немедленной и полной коррекция МНО можно добиться только с использованием концентратов факторов свертывания крови (по некоторым данным для быстрой нормализации МНО $<5,0$ требуется 500 МЕ препарата). На небольшом числе больных было установлено, что быстрого снижения МНО можно добиться после введения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. Однако с другой стороны использование двух последних подходов может быть связано с возникновением тромбоэмболических осложнений. Указанные способы обычно сочетаются с витамином К, стимулирующим продукцию факторов свертывания крови, необходимым для продолжительного эффекта.

Специальных исследований по оценке подходов к ведению больных с субтерапевтическими значениями МНО не проводилось. Поскольку в среднем каждодневный риск возникновения тромбоза при большинстве показаний к АВК невысокий, полагают, что в этот период большинство больных не нуждается в переводе на быстро действующие антикоагулянты (гепарин). Обычно на 10-20% увеличивают совокупную недельную дозу варфарина и чаще определяют МНО, пока оно не стабилизируется. В отдельных случаях более высокая доза варфарина может быть дана однократно с последующим более частым мониторингом МНО и изменением общей недельной дозы или без него.

При длительном применении варфарина у больных с выраженными изменениями значений МНО, не связанными ни с одной из известных причин колебания показателя, предлагают попробовать использовать ежедневный прием низкой дозы витамина К₁ (100-200 мкг) с тщательным мониторингом МНО и коррекцией дозы варфарина с учетом первоначального снижения МНО в ответ на использование витамина К [2В].

Антифосфолипидный синдром. У больных с волчаночным антикоагулянтом, не имеющих дополнительных факторов риска и отвечающих на

лечение, рекомендуются поддерживать МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. При повторных тромбоэмболических осложнениях на фоне терапевтического МНО или наличии других факторов риска тромбоэмболических осложнений предполагается увеличение целевых значений до 3 (от 2,5 до 3,5) [2С].

Геморрагические осложнения. Наиболее важный фактор, влияющий на частоту кровотечений — интенсивность антикоагулянтного лечения. Во многих исследованиях установлена взаимосвязь между частотой кровотечений и временем, в течение которого МНО находится в границах терапевтического диапазона. Однако из-за недостаточной изученности ни один из способов оценки времени, в течение которого МНО находится в границах терапевтического диапазона, пока не может быть рекомендован для широкого клинического применения. Среди других факторов риска кровотечений — пожилой возраст (это установлено для больных с фибрилляцией предсердий [ФП], причем риск растет вне зависимости от применения антикоагулянтов), кровотечение в анамнезе (в особенности желудочно-кишечное), инсульт в анамнезе, наличие серьезных сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, анемия, артериальная гипертензия). Существует ряд моделей (индексов риска), позволяющих оценить вероятность крупного кровотечения у конкретного больного на основании учета различных факторов риска.

У больных с кровотечениями на фоне использования варфарина, нуждающихся в продолжении использования антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений (в частности, с механическими протезами клапанов сердца, ФП в сочетании с дополнительными факторами риска), советуют попытаться выявить и устранить причину кровотечения, а также оценить возможность уменьшения интенсивности антикоагуляции (поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона). Следует также переоценить необходимость одновременного использования антиагрегантов у соответствующих больных и обеспечить более частое определение МНО с использованием тромбопластина с умеренным ответом (МИЧ

Таблица 3

Рекомендации по ведению больных получающих АВК, с высоким МНО или кровотечениями

Состояние	Вмешательство
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения.	Снизить или пропустить дозу варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если варфарин только немного выше верхней границы терапевтического диапазона, снижения дозы может не требоваться [1С].
МНО ≥ 5 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Пропустить одну или 2 дозы варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить дозу и дать витамин К ₁ (1-2,5 мг внутрь), особенно если риск кровотечений повышен [1С]. Если требуется более быстрое устранение действия варфарина из-за необходимости неотложного хирургического вмешательства, можно дать витамин К ₁ (≤ 5 мг внутрь) с ожиданием, что снижение МНО произойдет в ближайшие 24 часа. Если МНО все еще остается высоким, можно дать дополнительную дозу витамина К ₁ (1-2 мг внутрь) [2С].
МНО ≥ 9 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Приостановить лечение варфарином и дать более высокую дозу витамина К ₁ (2,5-5 мг внутрь) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24-48 часов [1В]. Мониторировать МНО более часто и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина К ₁ . Возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Приостановить лечение варфарином и использовать витамин К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), дополненный свежемороженой плазмой, концентратом протромбинового комплекса или рекомбинантным фактором свертывания крови VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости витамин К ₁ можно повторить через 12 часов [1С].
Угрожающее жизни кровотечение	Приостановить лечение варфарином и использовать свежемороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, дополненные витамином К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО [1С].

Примечания. У больных с небольшим и умеренным увеличением МНО без крупных кровотечений, следует использовать витамин К для приема внутрь, а не подкожно [1А]. Если показано продолжение лечения варфарином после применения высоких доз витамина К₁, можно вводить НФГ или НМГ до тех пор, пока действие витамина К₁ не прекратиться и больной станет восприимчив к варфарину. Значения МНО выше 4,5 менее надежны, чем уровень показателя в районе терапевти-

<1,7). У больных с сохраняющимся риском кровотечений советуют рассмотреть возможность уменьшения уровня антикоагуляции, при котором эффективность защиты от тромбоэмболических осложнений снизится, но полностью не исчезнет. При механических искусственных клапанах сердца разумной целью является МНО 2-2,5 (в качестве альтернативы в отдельных случаях можно рассмотреть замену механического клапана на биологический), при ФП — 1,5-2 или переход на АСК. Решение уменьшить интенсивность антикоагуляции следует обсудить с боль-

ным, чтобы понять его предпочтения и значение, которое он придает более высокому риску тромбоза при снижении уровня антикоагуляции и риску кровотечений при стандартном подходе к лечению.

Некроз кожи и гангрена конечности. Эти нечастые осложнения обычно возникают с третьего по восьмой день использования АВК и связаны с массивной обструкцией подкожных вен и капилляров (при некрозе кожи) и венозной сети конечностей (при гангрене). Патогенез этих осложнений и причина их локализации до кон-

ца не ясны. Ряд фактов указывает на их связь с дефицитом антикоагулянтных протеинов С и реже S. Очевидно, появление подобных осложнений можно считать противопоказанием к АВК и основанием для перехода на лечебные дозы гепарина, однако длительное введение последних неудобно и связано с возникновением остеопороза. В качестве разумного подхода к ведению больных предлагают возобновить прием низкой дозы варфарина (в частности, 2 мг) под прикрытием терапевтической дозы гепарина и постепенно увеличивать дозу варфарина за 1 неделю или более длительный срок. Такой подход позволяет избежать выраженного снижения уровня протеина С до уменьшения содержания в крови полноценных факторов свертывания крови II, IX и X и по отдельным сообщениям не приводил к повторному возникновению некроза кожи.

Хирургические вмешательства у больных, получающих антикоагулянты непрямого действия

Для принятия решения о ведении больных, получающих АВК, которым планируется проведение хирургического или инвазивного вмешательства, необходимо ответить на два вопроса.

1. Есть ли необходимость в прекращении использования антикоагулянтов в периоперационный период? Обычно это требуется, чтобы уменьшить риск периоперационного кровотечения. Однако при небольших процедурах (некоторые вмешательства в стоматологии, на коже, глазах) прекращения приема АВК может не потребоваться.

2. Если прием АВК прерван, есть ли необходимость в использовании других антикоагулянтов в качестве «моста»? Под последним понимают применение короткодействующих антикоагулянтов (подкожное введение низкомолекулярных гепаринов или внутривенную инфузию нефракционированного гепарина), обычно применяемых в лечебной дозе примерно в течение 8-10 суток в период отмены АВК, пока МНО не вернется в границы терапевтического диапазона. Необходимость такого подхода определяется риском тромбоэмболических

осложнений во время прекращения действия АВК. Его цель состоит в минимизации времени, на протяжении которого больной не получает лечения антикоагулянтами таким образом, чтобы максимально уменьшить риск периоперационных кровотечений.

В целом проблема по применению антитромботических препаратов в периоперационный период мало изучена — рандомизированные клинические испытания немногочисленны и факты в основном получены в исследованиях по наблюдению за результатами тех или иных стратегий ведения больных. Поэтому данные о сравнении некоторых подходов отсутствуют (например, использование антикоагулянтов в качестве «моста» и отказ от такого подхода). Другие подходы более изучены (в частности, продолжение или отмена приема АВК перед небольшими инвазивными процедурами). Кроме того, многие исследования с наблюдением за больными невелики и могут быть недостаточно надежными, чтобы оценить как эффективность, так и безопасность предложенного способа действия. Наконец, нет стандартного определения, что такое использование антикоагулянтов в качестве «моста». Так, хотя обычно под этим подразумевают во время перерыва в приеме АВК применение лечебных доз низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или нефракционированного гепарина в виде внутривенной инфузии, сюда могут также относить режим, предусматривающий подкожное введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина.

При стратификации риска тромбоэмболических осложнений в период отмены АВК в периоперационный период учитывают клинические показания к антитромботической терапии у конкретного больного и наличие сопутствующих заболеваний. Проверенной шкалы стратификации риска в этой ситуации не существует. Экспертами Американской коллегии торакальных врачей предлагается подход, изложенный в таблице 4.

Особенности использования антикоагулянтов в периоперационный период зависят от риска кровотечений, клиническое значение которых в настоящее время представляется более существенным, чем ранее. В частности, наряду

с другими неблагоприятными последствиями, послеоперационное кровотечение задерживает возобновление активного антитромботического лечения, что может еще больше повысить риск тромбоэмболических осложнений. Стратификации больных по риску периоперационного кровотечения может основываться на учете характера самого вмешательства и должна сочетаться с оценкой надежности послеоперационного гемостаза. Проверенной системы стратификации риска в настоящее время не разработано. Полагают, что с высоким риском кровотечений связаны операции коронарного шунтирования или протезирования клапанов сердца; операции в полости черепа или на спинном мозге; операции по поводу аневризмы аорты, шунтирование периферических артерий и другие крупные сосудистые вмешательства; крупные ортопедические операции (такие как замена тазобедренного или коленного суставов); реконструктивная пластическая хирургия; крупная операция по поводу рака; операция на простате и мочевом пузыре. Инвазивные процедуры с нарушением целостности покровов могут быть сопряжены с низким риском кровотечений, однако при периоперационном применении антикоагулянтов в ряде случаев следует соблюдать осторожность. К таким ситуациям относят резекцию полипов толстой кишки (особенно полипы на широком основании, не имеющие ножки, >2 см в диаметре), биопсию простаты или почек, а также имплантацию искусственного водителя ритма сердца или дефибрилятора.

У больных с высоким риском инсульта или других тромбоэмболических осложнений возможные последствия этих осложнений, включающие смерть или стойкую инвалидизацию, перевешивают возможные неблагоприятные последствия кровотечений и оправдывают необходимость продолжения применения антикоагулянтов в периоперационный период (в качестве «моста»). Тем не менее, этот подход должен предусматривать разумное использование антикоагулянтов после операции, чтобы не сделать риск кровотечений слишком высоким. Не менее важна и оптимизация подходов к интраоперационному гемостазу.

У больных с умеренным риском тромбоэмболических осложнений единственная стратегия применения антикоагулянтов в периоперационный период не должна преобладать и подход должен в большей степени зависеть от индивидуальной оценки риска. В частности, необходимость предупреждения тромбоэмболических осложнений доминирует в меньшей степени, чем у больных высокого риска, и в случаях, когда при инвазивной процедуре повышена опасность кровотечения, может применяться измененный, менее агрессивный подход к использованию антикоагулянтов в качестве «моста».

У больных с низким риском необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений доминирует в еще меньшей степени и при высоком риске кровотечений клиницисты могут вообще отказаться от применения антикоагулянтов в качестве «моста» или ограничить послеоперационное применение антикоагулянтов.

При использовании антикоагулянтов в периоперационный период, предлагают придерживаться следующих принципов.

1. Если существует необходимость в полном прекращении антитромботического эффекта во время операции или другой инвазивной процедуры, АВК должны быть отменены заранее, чтобы во время вмешательства их остаточное действие было минимальным или отсутствовало, и за счет этого снизился риск интраоперационных кровотечений.

2. Использование короткодействующих антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин, после операции или другой инвазивной процедуры повышает риск кровотечений. Этот риск зависит от дозы антикоагулянтов (терапевтические дозы опаснее более низких доз) и времени после окончания инвазивной процедуры до начала введения антикоагулянтов (с уменьшением этого времени риск кровотечений растет). Уменьшить риск кровотечений можно за счет отсрочки возобновления введения терапевтических доз гепарина (на 48-72 часа после процедуры), снижения их дозы или отказа от их применения в послеоперационный период, а также сочетания этих приемов.

3. Хотя существуют свидетельства, что низкие (профилактические) дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в периперационный период эффективны в предупреждении венозных тромбозов и легочной тромбоэмболии, отсутствуют свидетельства, что такой подход способен предупреждать артериальные тромбоэмболические осложнения.

4. При возобновлении антитромботического лечения после операции или другой инвазивной процедуры проходит 2-3 суток до начала антикоагулянтного эффекта варфарина и 3-5 часов до пика действия низкомолекулярных гепаринов.

5. Большинство операций или других инвазивных процедур выполняются без госпитализации или длительного пребывания в стационаре. В результате возможные тромбоэмболические или геморрагические осложнения, скорее всего, возникнут, когда больной уже будет дома, особенно в первые 2 недели после вмешательства. Поэтому в это время необходимо тщательное наблюдение больными,

чтобы своевременно выявить и начать лечить возможные осложнения.

При необходимости временного перерыва в использовании АВК перед операцией или другой инвазивной процедурой с нормализацией МНО, рекомендуется прекратить прием варфарина за 5 суток до вмешательства по сравнению с меньшим интервалом времени до операции, чтобы дать адекватное время для нормализации МНО [1В]. Если прием АВК временно прекращался, рекомендуется возобновить их использование примерно через 12-24 часа (вечером или на следующее утро) после вмешательства, когда будет обеспечен адекватный гемостаз, по сравнению с более ранним возобновлением приема АВК [1С]. Когда требуется временный перерыв в использовании АВК перед операцией или другой инвазивной процедурой и МНО все еще остается повышенным ($\geq 1,5$) за 1-2 суток до вмешательства, предполагается прием низкой дозы витамина К₁ внутрь (1-2 мг), чтобы обеспечить нормализацию МНО, по сравнению с не назначением витамина К [2С].

Таблица 4

Предполагаемая стратификация риска артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий в периперационный период

Степень риска	Механический протез клапанов сердца	Фибрилляция предсердий	Венозные тромбозы и тромбоэмболии
Высокая	- Любой протез митрального клапана - Старые (шариковые или дисковые) протезы аортального клапана - Недавний (в ближайшие 6 мес.) инсульт или ПНМК	- Количество баллов по шкале CHADS₂ 5 или 6 - Недавний (в ближайшие 3 месяца) инсульт или ПНМК - Ревматическое поражение клапанов сердца	- Недавний (в ближайшее 3 месяца) венозный тромбоз или тромбоэмболия - Тяжелая тромбофилия (например, дефицит протеина С, протеина S, антифосфолипидные антитела или множественные нарушения)
Умеренная	Двустворчатые протезы аортального клапана в сочетании как минимум с одним: фибрилляция предсердий, инсульт или ПНМК в анамнезе, АГ, СД, ХСН, возраст ≥ 75	Количество баллов по шкале CHADS₂ 3 или 4	- Венозный тромбоз или тромбоэмболия от 3 до 12 месяцев назад - Не тяжелые тромбофилии (например, гетерозиготы по фактору V Лейдена, гетерозиготы с мутацией фактора II)
Низкая	Двустворчатые протезы аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска инсульта	Количество баллов по шкале CHADS₂ от 0 до 2 (и отсутствие инсульта или ПНМК в анамнезе)	Единственный эпизод венозного тромбоза или тромбоэмболии более 12 месяцев назад при отсутствии других факторов риска

Примечание. ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения.

У больных с механическими протезами клапанов сердца или ФП или венозным тромбозом/легочной тромбоэмболией и высоким риском тромбоэмболических осложнений, в качестве «моста» рекомендуется использование лечебных доз низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или нефракционированного гепарина в виде внутривенной инфузии по сравнению с отказом от применения антикоагулянтов во время перерыва в лечении АВК [1С]. При этом эксперты предполагают, что подкожное введение терапевтической дозы низкомолекулярного гепарина предпочтительнее внутривенной инфузии нефракционированного гепарина [2С].

У больных с механическими протезами клапанов сердца или ФП или венозным тромбозом/легочной тромбоэмболией и умеренным риском тромбоэмболических осложнений, в качестве «моста» предполагается использование лечебных доз низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или нефракционированного гепарина в виде внутривенной инфузии, а также введение низкой дозы низкомолекулярного гепарина по сравнению с отказом от применения антикоагулянтов во время перерыва в лечении АВК [2С]. Предполагается, что подкожное введение лечебной дозы низкомолекулярного гепарина превосходит другие подходы к применению антикоагулянтов [2С].

У больных с механическими протезами клапанов сердца или ФП или венозным тромбозом/легочной тромбоэмболией и низким риском тромбоэмболических осложнений, предполагается применение низкой дозы низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или отказ от применения антикоагулянтов в качестве «моста» по сравнению с введением лечебных доз низкомолекулярного или нефракционированного гепаринов [2С].

Данные рекомендации для больных с высоким и умеренным риском тромбоэмболических осложнений отражают представления об относительно высоком значении предупреждения тромбозов и тромбоэмболий и относительно низкой роли стремления избежать кровотечений. У больных с низким риском тромбоэмболических

осложнений на первый план выходит стремление избежать кровотечений.

Если необходимо временное прекращение приема АВК в сочетании с использованием антикоагулянтов в качестве «моста», с точки зрения стоимости лечения рекомендуется использовать подкожное введение низкомолекулярного гепарина амбулаторно, когда это возможно, а не внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в стационаре [1С]. В основе данной рекомендации лежит не только компромисс между преимуществами и недостатками подкожных инъекций низкомолекулярного и внутривенной инфузии нефракционированного гепарина с точки зрения их влияния на клинические исходы (низкомолекулярные гепарины как минимум столь же хороши и возможно лучше). Учтены также данные об использовании ресурсов (стоимости лечения) в репрезентативной группе стран, которое существенно ниже на низкомолекулярных гепаринах.

У больных, получающих лечебную дозу низкомолекулярного гепарина в качестве «моста», рекомендуется осуществить последнее подкожное введение за 24 часа до операции или другого инвазивного вмешательства по сравнению с меньшим интервалом времени от последней инъекции до процедуры [1С]. При этом рекомендуется, чтобы последняя дооперационная доза низкомолекулярного гепарина составляла примерно половину суточной вместо введения 100% суточной дозы [1С]. Если в качестве «моста» используется внутривенное введение нефракционированного гепарина, рекомендуется прекратить ее примерно за 4 часа до вмешательства по сравнению с меньшим интервалом времени от прекращения инфузии до процедуры [1С].

После небольших операций или других инвазивных процедур у больных, получающих лечебную дозу низкомолекулярного гепарина в качестве «моста», рекомендуется возобновить введение препарата примерно через 24 часа после процедуры (на следующий день), когда будет обеспечен адекватный гемостаз, по сравнению с более ранним возобновлением подкожных инъекций препарата (в первые 12 часов) [1С]. При крупных операциях или высоком риске кровотечений при

выполнении инвазивных вмешательств в случаях, когда планируется использование лечебных доз низкомолекулярного или нефракционированного гепаринов, рекомендуются следующие подходы: отсрочить начало введения лечебной дозы до 48-72 часов, когда будет гарантирован надлежащий гемостаз; использовать низкую дозу препаратов после обеспечения гемостаза; отказаться от использования этих антикоагулянтов после операции по сравнению с введением терапевтической дозы препаратов в близкие сроки после процедуры [1С]. Для определения времени возобновления введения гепарина рекомендуется рассмотреть ожидаемый риск кровотечений и адекватность послеоперационного гемостаза у конкретного больного вместо начала применения препаратов в фиксированный срок, прошедший после операции, во всех случаях [1С].

При выполнении небольших стоматологических процедур (экстракция одного или нескольких зубов, процедуры на каналах корня зуба) у больных, получающих АВК, рекомендуется продолжить прием препаратов этой группы и во время вмешательства наряду с использованием гемостатических агентов в ротовой полости [1В]. Небольшие дерматологические процедуры (удаление базальноклеточной или сквамозной карциномы, актинического кератоза, малигнизированных или не малигнизированных невусов), а также удаление катаракты рекомендуют выполнять, не прерывая лечения АВК [1С].

Если у больных, получающих АВК, требуется немедленно устранить их действие для проведения неотложной операции или другой инвазивной процедуры, рекомендуют применять низкую дозу витамина К₁ (2,5-5 мг внутривенно медленно или внутрь). Для более быстрого прекращения эффекта АВК в дополнение к низкой дозе витамина К внутривенно или внутрь предполагается использовать свежезамороженную плазму или концентраты протромбина [2С].

Антикоагулянты непрямого действия при патологии клапанов сердца

Тромботические осложнения у больных с патологией клапанов сердца могут быть более

разрушительными, чем артериальная тромбоэмболия (в частности, тромбоз протеза клапанов сердца). Антитромботическое лечение способно уменьшить, хотя, как представляется, и не устранить риск этих катастроф. Однако с другой стороны длительное применение высоких доз антикоагулянтов сопряжено со значительным увеличением риска серьезных кровотечений, включая геморрагический инсульт. При этом, хотя выигрыш от лечения антикоагулянтами максимален у больных с наиболее высоким риском тромбоэмболических осложнений, данное преимущество может сойти на нет из-за чрезмерно высокого риска кровотечений. В целом, за исключением крупного внутричерепного кровотечения, стойкие последствия тромбоэмболического события более серьезны, чем потенциальные геморрагические осложнения, связанные с использованием антикоагулянтов. Большинство больных признает этот компромисс и готово принять существенный риск кровотечений с тем, чтобы предупредить инсульт.

Ревматическое поражение (стеноз) митрального клапана. У больных с ревматическим поражением митрального клапана, осложненным ФП, артериальной тромбоэмболией в анамнезе или тромбом в левом предсердии, рекомендуется лечение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. Больных с ревматическим поражением митрального клапана в сочетании с ФП, которые перенесли артериальную тромбоэмболию или имеют тромб в левом предсердии, несмотря на использование АВК с терапевтическими значениями МНО, предполагается дополнительное использование АСК в дозе 50-100 мг/сут после учета дополнительного риска кровотечений, связанного с таким подходом [2С]. Альтернативный подход может заключаться в изменении дозы АВК до достижения более высоких значений МНО — 3,0 (от 2,5 до 3,5) [2С].

У больных с ревматическим поражением митрального клапана, синусовым ритмом и диаметром левого предсердия больше 55 мм предполагается использование АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [2С]. Эта рекомендация сформулирована с учетом представлений об относительно большем значении предупреждения артериальной тромбоэм-

болии и сравнительно низкой роли желания избежать кровотечений и сложностей, связанных с длительным использованием антикоагулянтов.

Чрескожная баллонная митральная вальвулопластика. У больных, направляемых на чрескожную баллонную митральную вальвулопластику, рекомендуется до процедуры выполнить чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца (ЧПЭХО) для исключения наличия тромба в левом предсердии [1С]. При выявлении тромба в левом предсердии, рекомендуется отсрочить вмешательство и начать прием АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) пока при повторном ЧПЭХО не будет документировано исчезновение тромба [1С]. Если тромб в левом предсердии не исчезнет, проведение чрескожной баллонной митральной вальвулопластики не рекомендуется [1С].

Пролапс митрального клапана. Применение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) возможно у больных с пролапсом митрального клапана в сочетании с ФП, документированными артериальными тромбоэмболиями или повторными ПНМК, возникшими несмотря на прием АСК [2С].

Кальцификация кольца митрального клапана. Применение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) рекомендуется у больных с кальцификацией кольца митрального клапана, сочетающейся с ФП [1С]. При отсутствии ФП аналогичный подход может рассматриваться, когда несмотря на использование АСК рецидивируют артериальная тромбоэмболия, ишемический инсульт или ПНМК [2С].

Атеросклероз аорты. У больных с ишемическим инсультом, связанным с подвижными тромбами в дуге аорты, предполагается использование АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) или низкой дозы АСК (50-100 мг/сут) [2С].

Открытое овальное окно. У больных с криптогенным ишемическим инсультом и открытым овальным окном, имеющих свидетельства тромбоза глубоких вен нижних конечностей или другие показания к АВК (такие как ФП или состояние гиперкоагуляции), рекомендуется применение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1С].

Механические протезы клапанов сердца. У больных с механическими протезами клапанов

сердца необходимо лечение АВК [1А]. При этом немедленно после установки протеза (с учетом клинических опасений относительно послеоперационного кровотечения) предлагается начать внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина, пока МНО не будет находиться в границах терапевтического диапазона 2 последовательных дня [2С].

Для больных с двустворчатым протезом или протезом Medtronic Hall с качающимся (tilting) диском в аортальной позиции, у которых сохраняется синусовый ритм и нет увеличения левого предсердия, рекомендуются АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1В]. Для больных с двустворчатым протезом или протезом с качающимся диском в митральной позиции рекомендуются АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) [1В]. При протезах с шариком или диском, перемещающимися внутри каркаса (caged), рекомендуются АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) [1В].

У больных с механическими протезами клапанов сердца, как в аортальной, так и в митральной позициях, имеющих дополнительные факторы риска тромбоэмболических осложнений (ФП, инфаркт миокарда с подъемами сегмента ST передне-верхушечной локализации, увеличение левого предсердия, состояние гиперкоагуляции или низкая фракция выброса левого желудочка) рекомендуются АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) [1В].

При наличии таких дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений как ФП, состояние гиперкоагуляции или низкая фракция выброса, или атеросклеротического заболевания сосудов в анамнезе, к длительному использованию АВК рекомендуется добавить низкую дозу АСК (50-100 мг/сут) [1В]. Предполагают, что добавлять АСК к АВК не следует у больных с особенно высоким риском кровотечений (в частности, с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе или в возрасте старше 80 лет) [2С].

Если у больных с механическими протезами клапанов сердца артериальная тромбоэмболия возникает, несмотря на терапевтические значения МНО, предполагают дополнительное использование АСК в дозе 50-100 мг/сут (если она

не была добавлена ранее) и/или увеличение дозы АВК для поддержания более высоких значений МНО. Так, если целевое значение МНО раньше составляло 2,5, предлагают увеличить его до 3,0 (от 2,5 до 3,5), а при исходном целевом значении 3,0 — до 3,5 (от 3 до 4) [2С].

Биологические протезы клапанов сердца. У больных с биологическим протезом в митральной позиции в первые 3 месяца после операции рекомендуется использовать АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. При этом в ранний послеоперационный период, при отсутствии опасений относительно возникновения серьезных кровотечений, предлагается начать внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина, пока МНО не будет находиться в границах терапевтического диапазона 2 последовательных дня [2С].

У больных с биологическим протезом клапанов сердца и артериальной тромбоэмболией в анамнезе, рекомендуются АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) как минимум 3 месяца после имплантации протеза с последующей повторной клинической оценкой необходимости более длительного приема препаратов этой группы [1С].

Если во время операции имелись свидетельства тромбоза левого предсердия, рекомендуется использовать АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) пока не будет документировано исчезновение тромба [1С]. Использование АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) рекомендуется также у больных с биологическими протезами клапанов сердца и дополнительными факторами риска артериальной тромбоэмболии, включающие ФП, состояние гиперкоагуляции или низкую фракцию выброса левого желудочка [1С]. При этом можно рассмотреть добавление к АВК низкой дозы АСК (50-100 мг/сут), особенно у больных с атеросклеротическим заболеванием сосудов в анамнезе [2С]. Предполагают, что добавлять АСК к АВК не следует у больных с особенно высоким риском кровотечений (в частности, с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе или в возрасте старше 80 лет) [2С].

Тромбоз протеза клапанов сердца. У больных с успешно разрешившимся тромбозом протеза

клапанов сердца (на фоне фибринолитической терапии) предполагается начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина и одновременно прием АВК внутрь. Предполагают, что инфузия нефракционированного гепарина будет продолжена, пока не будут достигнуты терапевтические значения МНО. При механическом протезе в аортальной позиции предлагают поддерживать более высокие значения МНО — 3,5 (от 3 до 4) в сочетании с АСК (50-100 мг/сут), при механическом протезе в митральной позиции — 4,0 (от 3,5 до 4,5) в сочетании с АСК (50-100 мг/сут) [2С].

Инфекционный эндокардит. При инфекционном эндокардите применение антикоагулянтов не рекомендуется, если к ним нет специальных показаний [1В]. Если инфекционный эндокардит развивается у больного, получающего АВК, рекомендуют отменить препараты этой группы и перейти на нефракционированный гепарин, пока не станет ясно, что инвазивные процедуры не требуются, и больной стабилизировался без неврологического дефицита. Когда больной кажется стабильным, нет противопоказаний или неврологических осложнений, предполагают, что АВК можно возобновить [2С].

Антикоагулянты непрямого действия при фибрилляции/трепетании предсердий

Фибрилляция предсердий. Приведенные ниже рекомендации относятся к больным с постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП, за исключением лиц с коротким эпизодом аритмии, возникшим из-за обратимой причины (например, острая легочная инфекция).

У больных с ФП и ишемическим инсультом, ПНМК или эмболией в сосуды большого круга кровообращения в анамнезе, риск повторного ишемического инсульта высокий. Поэтому в данном случае показано длительное (если не появится противопоказаний — пожизненное) применение АВК, таких как варфарин, с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. Выбор времени начала лечения в ранние сроки инсульта зависит от соотношения рисков геморрагической трансформации и повторной тромбоэмболии,

которая может произойти в ближайшее время. Данные о наилучшем времени начала использования антикоагулянтов ограничены. На основании косвенных данных одного клинического испытания эксперты рекомендуют начать давать АВК в первые 2 недели кардиоэмболического инсульта, однако у больных с обширным инфарктом головного мозга или другими факторами риска геморрагической трансформации, возможны большие отсрочки.

В остальных случаях аналогичный подход рекомендуется в случаях, когда сумма баллов по шкале CHADS₂ составляет 2 и более. (Как минимум два из следующих факторов риска — (1) возраст старше 75 лет, (2) артериальная гипертензия в анамнезе, (3) сахарный диабет, (3) умеренное или тяжелое нарушение сократительной функции левого желудочка и/или сердечная недостаточность) [1A]. У больных с умеренным риском ишемического инсульта (только с одним из указанных факторов риска) рекомендуется длительная антитромботическая терапия с использованием АВК, таких как варфарин, с целевым значением МНО 2,5 (от 2 до 3) [1A], или АСК в дозе 75-325 мг/сут [1B]. При этом предполагается, что АВК предпочтительнее [2A].

В целом в профилактике ишемического инсульта (в особенности тяжелого) АВК, такие как варфарин, эффективнее АСК. Вместе с тем у больных с более низким риском ишемического инсульта ожидаемая польза от АВК может не превосходить риск возникновения геморрагических осложнений. Соответственно, выбор АВК у конкретного больного позволяет обеспечить большую защиту от ишемического инсульта и представляется рациональным, когда это намного более значимо, чем снижение риска кровотечений и устранение сложностей, связанных с длительным использованием антикоагулянтов. При этом предполагается, что больной не имеет высокого риска кровотечений и у него удалось достичь хорошего контроля воздействия антикоагулянтов (в частности, стабильных значений МНО).

Трепетание предсердий. Подход к антитромботической терапии при трепетании предсердий такое же, как при фибрилляции [1C].

Поражение клапанов сердца. Больным с ФП и митральным стенозом показано длительное применение АВК, таких как варфарин; целевое МНО 2,5 (от 2 до 3) [1B]. При сочетании ФП и искусственных клапанов сердца показаны АВК, такие как варфарин, а целевое МНО зависит от типа протеза [1B].

Аритмия после операции на сердце. Если аритмия возникла после операции на открытом сердце и продолжается как минимум 48 часов, предполагается, что возможно использование АВК, таких как варфарин, если риск кровотечений приемлем [2C]. При этом целевое МНО составляет 2,5 (от 2 до 3). Предполагаемая длительность использования АВК составляет 4 недели после восстановления синусового ритма, особенно если у больного имеются факторы риска артериальных тромбоэмболий [2C].

Кардиоверсия. При плановой медикаментозной или электрической кардиоверсии у больных с длительностью пароксизма ≥ 48 часов или ФП неизвестной давности рекомендуется применение АВК, таких как варфарин, с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) на протяжении 3 недель до процедуры и как минимум 4 недель после успешного восстановления синусового ритма [1C].

Если возможно выполнение ЧПЭХО, у больных с длительностью пароксизма ≥ 48 часов или ФП неизвестной продолжительности рекомендуется либо немедленное начало введения антикоагулянтов прямого действия (внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ до 50-70 сек [что соответствует увеличению АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории], или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в полной лечебной дозе, применяемой при тромбозе глубоких вен нижних конечностей), либо как минимум 5 суток использования АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) до времени выполнения многопланового ЧПЭХО и кардиоверсии. Если при ЧПЭХО тромба в левом предсердии (включая его ушко) найдено не будет, рекомендуемая длительность применения АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) после успешного восстановления синусового ритма составляет как минимум 4

недели. Если при ЧПЭХО выявляется тромб, кардиоверсию следует отложить и неопределенно долго продолжать использование антикоагулянтов. До новых попыток кардиоверсии рекомендуется повторить ЧПЭХО [все рекомендации класса **1B** для эквивалентности подходов с использованием ЧПЭХО и без него].

Указанные рекомендации имеют отношение ко всем больным с ФП, включая лиц, в других условиях имеющих низкий риск артериальных тромбозов. Применимость подходов с использованием ЧПЭХО и без него представляется сопоставимой.

Если известная продолжительность ФП не достигает 48 часов, предполагают, что кардиоверсию можно выполнять без длительного использования антикоагулянтов [2C]. Однако у больных, не имеющих противопоказаний к антикоагулянтам, при первом контакте (at presentation) можно начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ до 50-70 сек, или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в полной лечебной дозе, применяемой при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [2C]. При этом у больных с факторами риска инсульта особенно важно быть уверенным, что длительность ФП не достигает 48 часов. У подобных больных разумной альтернативой представляется использование ЧПЭХО, как это описано выше.

При неотложной кардиоверсии у больных с нестабильной гемодинамикой советуют как можно быстрее начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина (в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ до 50-70 сек), или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина (в полной лечебной дозе, применяемой при тромбозе глубоких вен нижних конечностей). После успешной кардиоверсии предлагают перейти на АВК, такие как варфарин, и продолжать использовать лечебную дозу препаратов как минимум на протяжении 4 недель [2C].

В последующем во всех указанных случаях у больных с повторным эпизодом ФП и факторами риска артериальных тромбозов использование антикоагулянтов должно продолжаться более 4 недель так, как это описано выше.

Предполагается, что подходы к использованию антикоагулянтов при кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий такие же, как и с ФП [2C].

Антикоагулянты непрямого действия в профилактике и лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии

К преимуществам АВК при профилактике венозного тромбоза у хирургических больных наряду с возможностью перорального приема относят отсроченное начало действия, что дает время на обеспечение надежного гемостаза, и возможность продолжить применение после выписки из стационара (там, где есть надлежащая инфраструктура, позволяющая осуществлять это эффективно и безопасно). Вместе с тем в ряде стран АВК предпочитают парентеральное введение антикоагулянтов, позволяющих избежать отсрочки в наступлении антитромботического действия (что, очевидно, вносит заметный вклад в их более высокую эффективность, но способствует некоторому увеличению частоты кровотечений из послеоперационного разреза), а также проблем, связанных с подбором дозы и поддержанием необходимого уровня антикоагуляции.

При операциях плановой замены тазобедренного сустава рекомендуется широкое использование АВК в дозе, подобранной для поддержания МНО 2,5 (от 2 до 3). При этом первый раз АВК следует принять до операции или вечером в день вмешательства [1A]. Альтернативные подходы включают использование низкомолекулярного гепарина [1A], фондапаринукса [1A], а также инструментальных механических методов профилактики (венозного насоса для стопы, перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей), пока нельзя использовать антикоагулянты из-за высокого риска кровотечений [1A]. Аналогичный подход к применению антикоагулянтов рекомендуется при плановой замене коленного сустава [1A]. АВК с тем же терапевтическим диапазоном МНО рекомендуется при операциях по поводу перелома бедра [1B] (альтернативные подхо-

ды здесь включают введение фондапаринукса [1A], низкомолекулярного гепарина [1B], подкожные инъекции низкой дозы нефракционированного гепарина [1B], а также механические способы профилактики, пока нельзя использовать антикоагулянты из-за высокого риска кровотечений [1A]). Длительность применения антикоагулянтов при указанных ортопедических операциях должна составлять как минимум 10 суток [1A] и рекомендуется продлить ее вплоть до 35 суток (по крайней мере, у больных с сохраняющимися факторами риска венозного тромбоза) [1A для плановой замены тазобедренного сустава и операции при переломе бедра, 2B для плановой замены коленного сустава]. Один из способов профилактики при этом — продолжить использование АВК [1B для плановой замены тазобедренного сустава, 1C для плановой замены коленного сустава и операции при переломе бедра].

У больных с крупной травмой и нарушенной подвижностью, которые проходят реабилитацию в стационаре, предполагается продление профилактики венозного тромбоза до выписки с использованием низкомолекулярного гепарина или АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [2C]. При этом АВК — возможный способ длительной профилактики у больных с низким риском кровотечения, у которых в ближайшем будущем не планируется выполнения хирургических вмешательств. У больных с острой травмой спинного мозга рекомендуется продление профилактики венозного тромбоза с использованием низкомолекулярного гепарина или переходом на АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1C]. Рекомендуемая длительность профилактики при этом — как минимум 3 месяца или до окончания фазы реабилитации в стационаре. При неполном повреждении спинного мозга длительное применение полной дозы АВК, очевидно, стоит отложить как минимум на 1 неделю из-за непредсказуемого ответа на дозу этих препаратов.

И хотя у многих категорий нехирургических больных риск венозного тромбоза также сохраняется достаточно долго, доказательная база для рекомендаций по применению АВК в этих клинических ситуациях отсутствует.

Антикоагулянты непрямого действия в лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или легочная тромбоэмболия. Подходы к использованию антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен нижних конечностей и легочной тромбоэмболии, как сопровождающихся клиническими проявлениями, таи и бессимптомных, одинаковы.

Лечение рекомендуется начинать при сильном клиническом подозрении на тромбоз глубоких вен нижних конечностей или легочную тромбоэмболию в период ожидания результатов диагностических тестов [1C]. При этом с первого дня лечения наряду с низкомолекулярным или нефракционированным гепарином или фондапаринуксом рекомендуется начать использовать АВК [1A]. Парентеральное введение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина или фондапаринукса следует отменить не менее чем через 5 суток и не ранее, чем МНО будет составлять 2 и выше на протяжении 24 часов [1C].

У больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболией, вторичным по отношению к обратимому фактору риска, длительность применения АВК должна составлять 3 месяца [1A].

При первом, не спровоцированном эпизоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии, рекомендуемая длительность применения АВК составляет как минимум 3 месяца [1A]. После 3-х месяцев приема АВК у всех больных с не спровоцированным эпизодом тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии необходимо оценить соотношение пользы и риска продолжения использования АВК [1C]. У больных, перенесших первый не спровоцированный эпизод проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии, у которых отсутствуют факторы риска кровотечений и достижим хороший мониторинг уровня антикоагуляции, рекомендуется длительное лечение АВК [1A]. Эта рекомендация основана на представлениях об относительно высоком значении предупреждения повторно-

го венозного тромбоза или легочной эмболии и низком значении проблем, связанных с длительным использованием антикоагулянтов. У больных с первым не спровоцированным эпизодом изолированного тромбоза дистальных глубоких вен нижних конечностей предполагается, что достаточно 3-месячного применения антикоагулянтов и более длительное лечение не требуется [2B].

При повторном эпизоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии рекомендуется длительное применение АВК [1A]. У больных с раком в первые 3-6 месяцев длительной антикоагулянтной терапии рекомендуется использовать низкомолекулярный гепарин [1A]. В последующем использовать АВК или низкомолекулярный гепарин рекомендуется неопределенно долго или до излечения рака [1C]. При установке кава-фильтра в качестве альтернативы антикоагулянтам из-за высокого риска кровотечений, в последующем, если их опасность уменьшится, следует проводить общепринятый курс антикоагулянтной терапии [1C]. У больных, подвергнутых оперативной венозной тромбэктомии, рекомендуется такая же интенсивность и длительной антикоагуляции, как у сопоставимых больных, которым этого вмешательства не проводилось [1C].

При длительном применении антикоагулянтов у каждого больного следует периодически оценивать соотношение пользы и риска при продолжении подобного лечения [1C].

Дозу АВК рекомендуется подбирать таким образом, чтобы поддерживать значения МНО 2,5 (от 2 до 3) вне зависимости от продолжительности лечения [1A]. Для больных с не спровоцированным эпизодом тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии, которые решительно предпочитают более редкое определение МНО, после 3-х месяцев лечения обычной интенсивности (МНО от 2 до 3) рекомендуется предпочесть менее интенсивное лечение (МНО от 1,5 до 1,9) с более редкими определениями МНО, а не прекращение использования АВК [1A]. Высокая интенсивность лечения АВК (МНО от 3,1 до 4,0) взамен поддержания МНО от 2 до 3 не рекомендуется [1A].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. У всех больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией рекомендуется длительное применение АВК с целевым МНО от 2 до 3 [1C].

Тромбофлебит после инфузий. У больных с тромбофлебитом после инфузий системное применение антикоагулянтов не рекомендуется [1C].

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей. Предполагается, что альтернативой 4-х недельному курсу использования профилактических или промежуточных доз низкомолекулярного гепарина [2B] или промежуточных доз нефракционированного гепарина [2B] может быть 4-х недельное использование АВК с целевым МНО от 2 до 3 [2C]. При этом переходу с гепарина на АВК должно предшествовать их совместное использование в течение 5 суток. Возможно, что менее распространенный тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (в частности, короткие сегменты или участки, отдаленные от сафено-фemorального соустья) не требует лечения антикоагулянтами и в этих случаях есть смысл ограничиться применением нестероидных противовоспалительных препаратов внутрь или местно для контроля симптомов.

Острый тромбоз глубоких вен верхних конечностей. При остром тромбозе глубоких вен верхних конечностей после применения антикоагулянтов прямого действия (также как при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [1C]) рекомендуется лечение АВК как минимум в течение 3 месяцев [1C]. Подходы к определению длительности использования АВК такие же, как при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. При остром тромбозе глубоких вен верхних конечностей, связанных с постоянным венозным катетером, не рекомендуется уменьшать длительность использования АВК до менее 3 месяцев [1C].

Антикоагулянты непрямого действия при коронарной болезни сердца

Обострение коронарной болезни сердца. Из-за медленного наступления эффекта и малой управляемости АВК в раннем (остром) ле-

чении обострений коронарной болезни сердца не используются. Для большинства больных после острого коронарного эпизода рекомендуется АСК (в дозе 75-100 мг/сут), а не АВК или их сочетания с АСК, за исключением больных из групп высокого риска [1В]. Это суждение основано на представлении о сравнительно низком значении предупреждения тромбоэмболических осложнений и относительно высокой роли желания избежать неудобства, повышенной стоимости и риска кровотечений, связанных с применением АВК. Если система организации медицинской помощи такова, что возможно тщательное мониторирование МНО и высококвалифицированное титрование дозы АВК, вместо изолированного применения АСК у большинства больных после инфаркта миокарда предполагается длительное (вплоть до 4 лет) использование АВК с целевым МНО 3,5 (от 3 до 4) без одновременного приема АСК или с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) в сочетании с АСК (≤ 100 мг/сут) [2В]. Однако следует учитывать, что эффективность и безопасность длительного использования подходов, предполагающих прием АВК, и сочетания АСК и клопидогрела, не сопоставлялась.

У больных инфарктом миокарда и высоким риском тромбоэмболических осложнений (обширный передний инфаркт, существенная сердечная недостаточность, тромбы в полостях сердца, видимые при трансторакальном ультразвуковом исследовании, ФП, тромбоэмболии в анамнезе) предполагается применение АВК с целевым МНО от 2 до 3 в сочетании с низкой дозой АСК (≤ 100 мг/сут) как минимум в ближайшие 3 месяца [2А].

Стентирование коронарных артерий. Если коронарное стентирование выполнено у больных с сильными сопутствующими показаниями для АВК, предполагается применение тройной антитромботической терапии (АСК, клопидогрел и АВК) [2С]. При этом предлагается использовать клопидогрел 4 недели после установки обычного металлического стента и 1 года после для стента, выделяющего антиролиферативные лекарства [2С]. Эта рекомендация основана на представлениях о большом значении предупреждения

тромбоэмболических осложнений и меньшей роли минимизации риска кровотечений. При чрескожном коронарном вмешательстве у больных, не имеющих других показаний к АВК, применение препаратов этой группы не рекомендуется [1А].

Операция коронарного шунтирования. У больных, подвергнутых операции коронарного шунтирования (включая маммаро-коронарное) и не имеющих других показаний к АВК, применение препаратов этой группы не рекомендуется [1С]. В случаях, когда есть показания к АВК (например, протез клапанов сердца), предполагается, что клиницисты будут использовать АВК в добавление к АСК [2С].

Первичная профилактика атеротромботических осложнений. В большинстве случаев у больных с как минимум умеренным риском коронарного осложнения (более 10% в ближайшие 10 лет) рекомендуется использовать АСК в дозе 75-100 мг/сут, а не АВК [2А]. Эта рекомендация основана на представлениях о сравнительно низком значении небольшого абсолютного снижения частоты коронарных осложнений и смерти и относительно высокой роли желания избежать неудобства, увеличения стоимости лечения и риска небольших кровотечений, связанных с использованием АВК. Вместе с тем отмечают, что более низкие целевые значения МНО при первичной профилактике требуют более редких определений показателя (в среднем каждые 2-3 месяца) и связаны с более низким риском кровотечений, чем при применении высоких доз АВК.

При наиболее высоком риске коронарных осложнений в случаях, когда МНО может мониторироваться без затруднений, вместо АСК предполагают применение низкой дозы АВК с целевым МНО около 1,5 [2А]. Больные, особенно из групп наиболее высокого риска, для которых доступно тщательно мониторировать лечение АВК, которые придают сравнительно большое значение снижению частоты коронарных осложнений и на решение которых не влияет неудобство и возможность кровотечений, связанные с АВК, скорее всего получают наибольшую общую пользу от применения АВК вместо АСК.

Антикоагулянты непрямого действия при периферическом атеросклерозе

У больных с острой артериальной тромбоэмболией или тромбозом, подвергнутых эмболизации, в дальнейшем предполагается системная антикоагуляция с использованием нефракционированного гепарина и переходом на длительный прием АВК [2А].

При аутогенном инфраингвинальном венозном шунтировании рекомендуется использование АСК [1А] и предполагается, что АВК не будут применяться во всех случаях [2В]. Однако у больных с высоким риском окклюзии шунта и потери конечности предусматривается возможность добавления АВК к АСК [2В]. При использовании протеза при данной операции рекомендуется использовать АСК [1А] и отказаться от широкого применения АВК [2А]. Эти рекомендации основаны на суждении об относительно малом значении небольшого увеличения частоты проходимости шунта в отдаленном периоде, которое может быть статистически неопределенным, и относительно большой роли желания избежать кровотечений.

Антикоагулянты непрямого действия и беременность

АВК проникают через плаценту и потенциально способны вызвать задержку развития (wastage), кровотечения и уродства у плода. Нарушения развития плода, называемые кумариновой эмбриопатией, обычно появляются при использовании АВК в первый триместр беременности. При этом есть свидетельства, что применение АВК в первые 4-6 недели беременности безопасно, а основной риск связан с использованием препаратов между 6-й и 12-й неделями. Вместе с тем прием АВК связан с опасностью возникновения нарушений развития центральной нервной системы в любом триместре беременности, которые, скорее всего, достаточно редки. Поскольку у плода печень незрелая и уровень факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, в норме низкий, АВК, проникающие через плаценту, способны вы-

зывать фетальную коагулопатию. Эти изменения создают особую проблему при родах, когда дополнительная травма может привести к кровотечению у новорожденного. Риск кровотечения можно уменьшить, если перейти с АВК на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин примерно за 3 недели до планируемых родов, прекратив использование гепарина незадолго до них. Другие специалисты настаивают на плановом кесаревом сечении на 38-й неделе беременности с краткосрочным (на 2-3 суток) прекращением антикоагулянтной терапии. Однако следует учитывать, что кесарево сечение тоже не лишено риска и не рекомендуется для широкого использования при других состояниях, связанных с высоким риском внутричерепного кровотечения у плода в родах (в частности, иммунной тромбоцитопенической пурпуре). С учетом приведенных обстоятельств подчеркивают, что АВК во время беременности следует использовать, только если польза для матери оправдывает возможные риски для плода. При этом, хотя гепарин аналогичен АВК в лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии, последние могут быть предпочтительны при механических искусственных клапанах сердца.

Рекомендации, содержащиеся в соответствующем разделе документа, подготовленного Американской коллегией торакальных врачей [14], основаны на представлении, что в среднем женщина, нуждающаяся в использовании антикоагулянтов, придает крайне высокое значение предотвращению осложнений у плода. Если это не так, даже некоторые сильные из сформулированных рекомендаций могут быть неприменимы. Указывают, что для большинства рекомендаций принятие оптимального решения предполагает объяснение больной возможных подходов к лечению, включая их относительную эффективность, последствия для матери и плода, метод использования и мониторингования, возможные побочные проявления и неясность, связанную с оценкой всех этих эффектов. Получив такую информацию, женщина может участвовать в выборе метода лечения, в наибольшей степени соответствующего ее предпочтениям и ценностям.

Во время беременности у женщин, получающих антикоагулянты для лечения венозного тромбоза или легочной тромбоэмболии, рекомендуется заменить АВК на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [1A].

У беременных с механическими протезами клапанов сердца предполагается применение лечебной дозы низкомолекулярного гепарина (подкожное введение 2 раза/сут) или нефракционированного гепарина до 13-й недели беременности с их заменой на АВК в последующем и возобновлением гепарина незадолго до беременности [1C]. При этом предполагается, что доза низкомолекулярного гепарина должна быть подобрана таким образом, чтобы обеспечить рекомендуемый производителем пик анти-Ха активности через 4 часа после подкожной инъекции [2C]. У беременных с очень высоким риском тромбоза механических клапанов сердца (в частности, при протезах старых конструкций в митральной позиции или тромбоэмболиях в анамнезе), когда есть опасения относительно эффективности и безопасности нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, предполагается применение АВК после обсуждения с больной потенциальных

рисков и преимуществ, связанных с таким подходом [2C]. Предположение о применении АВК в первые 12 недель беременности основано на представлении о равном значении предупреждения тромбоэмболических осложнений у матери и предотвращении осложнений у плода.

Если женщина нуждается в длительном использовании АВК, планирует забеременеть и в этом случае является кандидатом на замену АВК на гепарин, предполагают выполнение частых тестов на беременность и заменить АВК на низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, когда беременность наступит [2C]. Эта рекомендация основана на представлении о более высоком значении желания избежать рисков, неудобства и дополнительной стоимости, связанных с длительным использованием гепарина в ожидании беременности в сравнении с минимизацией риска ранних нарушений развития плода, связанной с применением АВК. Альтернативным подходом является переход с АВК на гепарин перед планируемым зачатием.

В период лактации у женщин, желающих кормить грудью и получающих варфарин, его прием рекомендуется продолжить [1A].

Литература

1. Guyatt G.H., Cook D.J., Jaeschke R., et al. Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 123S-131S.
2. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 160S-198S.
3. Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S., et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 299S-339S.
4. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 257S-298S.
5. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C., Pauker S.G. Valvular and Structural Heart Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 593S-629S.
6. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S-453S.
7. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S-545S.
8. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 546S-592S.
9. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 630S-669S.

10. *Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B., et al.* The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 776S-814S.
11. *Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P., et al.* Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 670S-707S.
12. *Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P., et al.* Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 708S-775S.
13. *Sobel M., Verhaeghe R.* Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 815S-843S.
14. *Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., et al.* Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 844S-86S.

ТРАНЗИТОРНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ АТАКИ

В.А. Парфенов

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Среди острых ишемических нарушений мозгового кровообращения выделяют ишемический инсульт (церебральный инфаркт) и транзиторную ишемическую атаку (ТИА), которые вызваны прекращением или значительным уменьшением кровоснабжения участка мозга — локальной ишемией. Ишемический инсульт проявляется стойкими (более суток) нарушениями функции головного мозга или приводит к быстрому летальному исходу в отличие от ТИА, при которой наблюдаются только кратковременные (до 24 часов) симптомы локальной ишемии мозга или сетчатки (ретинальные ТИА).

Причины ТИА и ишемического инсульта не имеют качественных различий. Клинический исход ишемического нарушения мозгового кровообращения (ТИА или инсульт) определяется в основном калибром артерии, в котором нарушен кровоток, локализацией и скоростью развития закупорки церебральной артерии, состоянием коллатерального кровообращения, реологическими свойствами крови и многими другими, еще до конца не изученными, факторами [1, 4].

Оценить распространенность ТИА сложно, потому что многие пациенты не придают проходящим кратковременным расстройствам существенного значения и не обращаются за консультацией к врачу, однако у 30-50% больных, перенесших ТИА, в течение последующих 5 лет развивается инсульт [1, 4, 10, 23, 24].

Профилактика инсульта составляет одно из ведущих направлений ведения пациентов, перенесших ТИА, потому что у них вероятность инсульта увеличивается более чем в десять раз [1-4, 7, 10, 14, 15, 24, 26, 28]. После ТИА также существенно возрастает риск инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [24, 27].

Причины и факторы риска

К основным факторам риска ТИА относят пожилой и старческий возраст, артериальную гипертонию, гиперхолестеринемию, атеросклероз церебральных и прецеребральных (сонных и позвоночных) артерий, курение, заболевания сердца (мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, аневризму левого желудочка, искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, миокардиопатии, бактериальный эндокардит), сахарный диабет [1-4, 7, 10, 14, 15, 24, 26, 28].

ТИА примерно в 90-95% случаев вызваны атеросклерозом церебральных и прецеребральных артерий, поражением мелких церебральных артерий вследствие артериальной гипертонии, сахарного диабета или кардиогенной эмболией. Атеросклероз представляет наиболее частое заболевание церебральных и прецеребральных артерий, вызывающее ТИА. Атероматозные бляшки поражают прецеребральные (сонные, позвоночные), крупные и средние церебральные артерии, преимущественно в местах их деления, извитости и слияния. Рост атеросклеротической бляшки осложняется её изъязвлением и тромбообразованием (атеротромбозом) вследствие адгезии тромбоцитов. Фрагменты тромба и атеросклеротической бляшки могут быть источником эмболии более дистального отдела артерии (артерио-артериальная эмболия). Атеротромбоз и артерио-артериальная эмболия составляют причину почти половины ТИА.

Артериальная гипертония приводит к развитию ТИА напрямую, вызывая в перфорирующих артериях мозга липогигалиноз и фибриноидный некроз, а также опосредованно через стимулирование атеросклероза прецеребральных, круп-

ных и средних церебральных артерий и развитие сердечных заболеваний, например, инфаркта миокарда и мерцательной аритмии, осложняющихся кардиогенной эмболией. Поражение мелких церебральных артерий вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета и возрастных изменений составляет причину 15-30% случаев ТИА. Поражаются мелкие (40-80 мкм в диаметре) перфорирующие ветви средней мозговой артерии, задней мозговой артерии и основной артерии вследствие липогиалиноза, фибриноидного некроза, микроатеромы или тромбоза, что может вызывать преходящую локальную ишемию головного мозга.

Кардиогенная эмболия является причиной около 20% ТИА. Она обычно возникает вследствие формирования эмболических фрагментов на клапанах сердца или образования внутрисердечного тромба. К доказанным кардиогенным факторам риска эмболии мозга относят фибрилляцию предсердий (мерцательную аритмию), искусственный клапан сердца, ревматическое поражение клапанов сердца, недавний (до 1 месяца) инфаркт миокарда, внутрисердечный тромб, внутрисердечное объёмное образование (миксома). Возможными кардиогенными факторами риска эмболии мозга считают синдром слабости синусового узла, незаросшее овальное отверстие, атеросклеротические отложения в грудной аорте, инфаркт миокарда давностью 2-6 месяцев, гипо- или акинетический сегмент левого желудочка, кальцификацию митрального или аортального клапана. Неревматическая мерцательная аритмия составляет большинство случаев кардиальной эмболии в мозг.

В более редких случаях ТИА обусловлены васкулитом, гематологическими заболеваниями (эритремия, серповидноклеточная анемия, тромбоцитемия, лейкомия), иммунологическими нарушениями (антифосфолипидный синдром), венозным тромбозом, расслоением прецеребральных или церебральных артерий или другими заболеваниями.

В качестве патогенетических подтипов ТИА, как и при ишемическом инсульте, можно выделить атеротромботический (поражение крупных церебральных артерий вследствие атеротромбо-

за или артерио-артериальной эмболии), кардиоэмболический, лакунарный (поражение мелких церебральных артерий) и вызванный другими (более редкими) причинами. В части случаев, даже при тщательном обследовании пациента, перенесшего ТИА, не удастся выяснить причину заболевания (ТИА неясного генеза).

Клиника

Клинические симптомы ТИА обычно возникают внезапно и достигают максимальной степени в течение нескольких секунд или одной или двух минут, они сохраняются на протяжении 10-60 минут, значительно реже — нескольких часов (до суток). Очаговые симптомы поражения головного мозга разнообразны и определяются локализацией ишемии мозга в каротидном или вертебробазилярном бассейне, нарушение сознания наблюдается редко.

ТИА часто проявляются легкими неврологическими нарушениями (онемение лица и руки, легкий гемипарез или монопарез руки), хотя возможны и выраженные расстройства (гемиплегия, тотальная афазия). Нередко наблюдается кратковременное снижение зрения на один глаз («*amavrosis fugax*»), что обусловлено нарушением кровообращения в глазничной артерии (ретинальные ТИА). Возможно развитие оптико-пирамидного синдрома, при котором преходящее снижение зрения на один глаз сочетается с гемипарезом в противоположных конечностях, что патогмонично для окклюзирующего поражения внутренней сонной артерии.

ТИА могут часто повторяться или возникают всего один или два раза. Во многих случаях пациенты не придают преходящим кратковременным расстройствам существенного значения и не обращаются за консультацией к врачу, поэтому нередко ТИА диагностируется ретроспективно при выяснении анамнеза у больного с ишемическим инсультом.

Примерно у 30-50% больных, перенесших ТИА, в течение последующих 5 лет развивается инсульт. Риск развития инсульта составляет 10-20% в ближайшие три месяца с момента ТИА, он максимален в течение первой недели [15].

Вероятность развития инсульта повышается при повторных ТИА и увеличении возраста больного (вероятность повышается почти в 1,5 раза при увеличении возраста на 10 лет). Прогноз несколько лучше, когда ТИА проявляется только в виде преходящей слепоты на один глаз. Для широкого использования в клинической практике предложены относительно простые балльные оценки риска развития инсульта у больных, перенесших ТИА [28]. Предлагается в баллах учитывать следующие характеристики пациента: возраст (более 60 лет — один балл), неврологические нарушения (гемипарез — 2 балла, нарушения речи без пареза конечности — один балл), длительность нарушений (10-59 минут — один балл, 60 минут и более — 2 балла), наличие диабета — один балл. Риск развития инсульта возрастает при увеличении общей суммы баллов, которая у больного, перенесшего ТИА, может колебаться от 0 до 7 баллов. В одном из последних исследований, посвященных наблюдению больных после перенесенного ТИА или малого инсульта, выделяется прогностическое значение гемипареза и длительности неврологических нарушений более одного часа [28].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз ТИА часто устанавливается ретроспективно на основании анамнеза: развитие преходящих симптомов очагового поражения головного мозга у больного, имеющего факторы риска ишемического нарушения мозгового кровообращения. Проведение рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) показано во всех случаях ТИА для исключения инфаркта головного мозга и других возможных причин преходящих неврологических нарушений (опухоль мозга, небольшое внутримозговое кровоизлияние, травматическая субдуральная гематома и других). У большинства пациентов с ТИА КТ и МРТ головы не выявляет очаговых изменений, однако в 10-30% случаев (чаще в тех случаях, когда неврологические нарушения сохранялись на протяжении нескольких часов) выявляется инфаркт мозга, поэтому диагноз должен быть изменен на

инфаркт головного мозга [4, 23]. В связи с этим обсуждается новое определение ТИА, согласно которому ТИА — кратковременные эпизоды локальной ишемии головного мозга или сетчатки, которые обычно длятся не более одного часа и не приводят к образованию инфаркта головного мозга [23].

Функциональная МРТ (диффузионно-взвешенной МРТ) выявляет наличие небольших инфарктов головного мозга почти в половине всех случаев ТИА [19, 20], поэтому даже в тех случаях, когда при обычной МРТ или КТ головы у пациента, перенесшего ТИА, не обнаруживается инфаркта, диагноз ТИА в определенной степени условен из-за высокой вероятности выявления очагового поражения головного мозга при функциональной МРТ. Признаки очагового поражения головного мозга при функциональной МРТ чаще выявляются у пациентов с длительностью неврологических нарушений более 60 минут, наличием пареза, афазии, а также стеноза ВСА более 50% диаметра на стороне поражения головного мозга [20]. У пациентов, перенесших ТИА и имеющих признаки инфаркта головного мозга при диффузионно-взвешенной МРТ, риск развития инфаркта головного мозга выше, чем у пациентов без изменений при диффузионно-взвешенной МРТ [19].

Пациенты, перенесшие ТИА, требуют обследования для выяснения причины преходящей ишемии мозга с целью предупреждения ишемического инсульта и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [1-4, 7, 24, 26]. В план обследования входят ангиологическое исследование (пальпация и аускультация сосудов шеи и конечностей, измерение артериального давления на обеих руках), развернутый общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением холестерина и его фракций, исследование гемостаза, ЭКГ, неинвазивные ультразвуковые методы исследования прецеребральных и церебральных артерий (предпочтительнее дуплексное сканирование прецеребральных артерий и транскраниальная доплерография церебральных артерий), магнитно-резонансная ангиография. При подозрении на кардиоэмболический генез ТИА показана консультация кардиолога и более углублен-

ное исследование сердца (трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ). В случаях неясного генеза ТИА целесообразны углубленные исследования плазмы крови: определение коагуляционных факторов и фибринолиза, уровня волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидовых антител и др.

Дифференциальный диагноз проводится с другими заболеваниями, проявляющимися преходящими неврологическими нарушениями: мигренью, эпилептическим припадком, болезнью Меньера, вестибулярным нейронитом, доброкачественным пароксизмальным головокружением и другими.

При мигрени возможны кратковременные неврологические нарушения (мигренозная аура в виде гемианестезии, гемипареза, афазии, одностороннего нарушения зрения или др.), которые в большинстве случаев сопровождаются типичным приступом головной боли, но иногда возникают изолированно как эквивалент мигренозного приступа. Приступы мигрени обычно начинаются в молодом возрасте, хотя иногда возникают в среднем и даже пожилом возрасте. Крайне редко приступы мигренозной ауры без головной боли развиваются впервые в пожилом возрасте и не сочетаются с типичными мигренозными атаками; в таких случаях обычно отмечается семейный анамнез мигрени. Очаговые симптомы во время мигренозной ауры обычно развиваются медленнее (в течение 20-30 минут), чем при ТИА и часто сочетаются с типичными для мигрени зрительными нарушениями.

Парциальные эпилептические припадки могут проявляться преходящими двигательными, чувствительными, зрительными или речевыми расстройствами, напоминающими ТИА. При парциальных припадках в отличие от ТИА нередко наблюдается распространение чувствительных и (или) двигательных нарушений по конечности («джексоновский марш»), могут возникать клонические судороги или вторично генерализованный эпилептический припадок. Большое значение могут иметь данные ЭЭГ, выявляющие характерные для эпилепсии изменения.

При болезни Меньера, доброкачественном

пароксизмальном позиционном головокружении и вестибулярном нейроните возникает внезапное головокружение нередко в сочетании с тошнотой и рвотой, что возможно и при ТИА в вертебробазилярном бассейне. Однако при этих заболеваниях не отмечается симптомов поражения ствола (вертикального нистага, двоения, расстройств чувствительности, глотания или др.). Крайне редко ТИА в вертебробазилярной системе проявляется только изолированным вестибулярным головокружением, но это следует учитывать у больных пожилого возраста с высоким риском ишемического нарушения мозгового кровообращения.

В дебюте рассеянного склероза могут наблюдаться преходящие неврологические нарушения, напоминающие ТИА. Клинически неразличимые от ТИА симптомы возможны также при опухолях головного мозга, небольших внутримозговых кровоизлияниях или субдуральных гематомах. В этих случаях иногда только результаты КТ или МРТ головы позволяют поставить правильный диагноз.

Гипогликемические состояния могут давать сходную с ТИА клиническую картину. Во всех случаях, когда больной диабетом предъявляет жалобы на преходящие неврологические нарушения (особенно по ночам, при пробуждении или после физических упражнений), необходимо исследование уровня глюкозы в крови в период таких состояний; в случаях гипогликемии характерно быстрое улучшение состояния после парентерального введения глюкозы.

Профилактика инсульта

В большинстве случаев ТИА лечение не проводится вследствие кратковременного характера неврологических нарушений и обращения к врачу после их регресса. Большое значение у больных, перенесших ТИА, имеет профилактика ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, которая должна начинаться как можно скорее после развития ТИА. Она включает как лекарственные, так и нелекарственные средства профилактики [1-4, 7, 10, 14, 15, 24, 26].

Нелекарственные методы. Отказ от курения сопровождается постепенным существенным снижением риска развития ишемического инсульта. Даже у пожилых людей, имеющих очень большой стаж курения, доказана эффективность прекращения курения или уменьшения числа выкуриваемых сигарет как средства предупреждения инфаркта миокарда и ишемического инсульта

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития инсульта у бывших алкоголиков. Умеренное употребление алкоголя (не более бутылки пива, стакана вина или 30-60 мл крепких напитков в сутки) несколько снижает риск развития ишемического инсульта, что может быть связано со снижением агрегации тромбоцитов, уменьшением содержания холестерина и фибриногена в сыворотке крови [21].

Низкая физическая активность повышает риск развития инсульта, а регулярные физические нагрузки снижают риск его возникновения [14, 20, 27]. Эффект регулярных физических упражнений связывается с их благоприятным влиянием на массу тела, уровень артериального давления, содержание холестерина в сыворотке крови и толерантность к глюкозе. Лицам, перенесшим ТИА, регулярные пешие прогулки на свежем воздухе не противопоказаны и, по-видимому, могут оказать положительный эффект в отношении профилактики ишемического инсульта.

Рациональное питание имеет большое значение в профилактике ишемического инсульта [14, 24]. Больному, перенесшему ТИА, целесообразно употребление в достаточном количестве фруктов и овощей, растительного масла, ограничение потребления продуктов, богатых холестерином. Снижение избыточного веса целесообразно у больных, перенесших ТИА, для достижения оптимальной массы тела (индекс массы тела от 18,5 до 24,9 кг/м²) путем снижения калорийности питания, увеличения физической активности.

Антитромбоцитарная терапия занимает одно из ведущих направлений в профилактике ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний у больных ТИА [1-4, 7,

14-16, 24, 26]. Антитромбоцитарные средства снижают агрегационные способности тромбоцитов, предупреждая тем самым развитие ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Для профилактики ишемического инсульта доказана эффективность следующих антитромбоцитарных средств: ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела, медленно высвобождаемого (МВ) дипиридамола и тиклопидина [1-4, 7, 14-16, 24, 26].

Наиболее часто у больных, перенесших ТИА, применяется АСК в дозе от 75 до 325 мг в сутки [24]. Мета-анализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный приём АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13% [9, 16]. При использовании малых (75-160 мг), средних (160-325 мг) и высоких (500-1500 мг) доз АСК не отмечено существенных различий в частоте развития инсульта, но при использовании малых доз реже встречались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [9].

Сравнительно новую группу антитромбоцитарных средств представляют производные тиенопиридина — клопидогрел и тиклопидин.

Тиклопидин применяется по 250 мг 2 раза. У больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт, применение тиклопидина снижает риск повторного ишемического инсульта на 35,5% [12]. Тиклопидин эффективнее АСК в отношении предупреждения инсульта: в течение трех лет лечения инсульт и смертельный исход (от любой причины) развился у 17% больных, принимавших тиклопидин, и у 19% больных, леченных АСК [13]. Поскольку лечение тиклопидином может осложняться лейкопенией и тромбоцитопенией, при его приёме требуется регулярный контроль общего анализа крови (каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения) и отмена препарата при развитии осложнений.

Клопидогрел представляет собой производное тиенопиридина, химически сходное с тиклопидином, но имеющее значительно меньше побочных эффектов. Показано, что приём

75 мг клопидогрела более значительно, чем приём 325 мг АСК, снижает частоту инсульта, инфаркта миокарда или острой сосудистой смерти [8]. Проспективное наблюдение почти 20 тысяч больных, перенесших ишемический инсульт, инфаркт миокарда или имеющих заболевание периферических артерий, показало, что в группе больных, получавших 75 мг клопидогрела в сутки, инсульт, инфаркт миокарда или острая сосудистая смерть возникают на 8,7% достоверно реже, чем в группе больных, получавших 325 мг АСК. В среднем при лечении в течение трех лет 1000 пациентов, имеющих высокий риск инсульта, инфаркта и сосудистой смерти, прием АСК предупреждает 19 новых сосудистых событий, а клопидогрел — 24 новых событий [8].

Дипиридамол представляет еще одно антитромбоцитарное средство, используемое для вторичной профилактики ишемического инсульта. Результаты исследования показали, что комбинация АСК по 50 мг/сут и МВ-дипиридамола по 400 мг/сут снижает риск развития инсульта на 22,1%, что достоверно превышает эффективность изолированного приема 50 мг АСК [11].

14 мая 2008 года на 17-ой Европейской конференции по инсульту в Ницце были представлены результаты исследования PROFESS, целью которого было сравнение эффективности и безопасности комбинации МВ дипиридамола с АСК и клопидогрела у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА. Исследование PROFESS не выявило каких-либо различий по эффективности (в отношении первичной точки — частоты повторного инсульта и вторичной конечной точки — инсульт, инфаркт миокарда и сосудистая смерть) между комбинацией МВ дипиридамола с АСК и клопидогрелем. Частота побочных эффектов в виде головной боли, головокружения и обмороков была выше в группе больных, принимавших МВ дипиридамол с АСК.

Непрямые антикоагулянты показаны больным с мерцательной аритмией, внутрижелудочковым тромбом, недавно (до трех месяцев) перенесенным инфарктом миокарда, ревматическим поражением митрального клапана, искусственным клапаном сердца и другой па-

тологией, опасной повторением кардиоэмболического инсульта при отсутствии противопоказаний к их применению. Дозу варфарина подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализующее отношение (МНО), которое сохраняют на уровне 2,5 [2, 4].

В тех случаях, когда назначение не прямых антикоагулянтов у больных, перенесших кардиоэмболический ТИА, опасно в связи с высоким риском возможных осложнений, например, желудочных кровотечений, показано применение антитромбоцитарных средств.

Нормализация артериального давления представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших ТИА [1, 4, 14, 24, 26]. У больных с II-III степенью (умеренной или выраженной) артериальной гипертензии могут быть эффективны различные антигипертензивные средства с учетом индивидуальных показаний к их назначению, сопутствующих заболеваний у конкретного больного. Однако для нормализации артериального давления у таких больных, а также у больных с I степенью (мягкой) артериальной гипертензией доказана эффективность только некоторых антигипертензивных средств: диуретика индапамида [17], комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и индапамида [18], блокатора рецепторов ангиотензина II эпросартана [25].

Оптимальный уровень артериального давления, который должен быть достигнут у больных, перенесших ТИА, окончательно не определен, но, если у больного нет выраженных стенозов или закупорок сонных артерий, следует стремиться к нормальному артериальному давлению (систолическое давление — 120-139 мм рт.ст., диастолическое давление 80-89 мм рт.ст.) [24].

При проведении антигипертензивной терапии требуется осторожность у больных, перенесших ТИА и имеющих выраженный стеноз или окклюзию хотя бы одной сонной артерии [22]. В тех случаях, в которых выявляется значительный стеноз внутренней сонной артерии, необходима консультация сосудистого хирурга.

га для решения вопроса о хирургическом лечении. В тех случаях, когда хирургическое лечение не проводится, и у больного остаются значительные стенозы или закупорки сонных и позвоночных артерий, не следует стремиться к нормализации артериального давления (ниже 140/90 мм рт.ст), поскольку это связано с риском ишемических осложнений [22, 24].

Статины в настоящее время широко используются у пациентов, перенесших ТИА. Ранее не вызывало сомнений, что, если больной, перенесший ТИА, страдает ишемической болезнью сердца (инфаркт миокарда, стенокардия) и (или) сахарным диабетом, лечение статинами показано с целью предупреждения инфаркта миокарда и смертности от сердечнососудистых заболеваний [24]. В одном из последних исследований показано, что назначение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки эффективно и безопасно даже у больных, перенесших ТИА или инсульт и не имеющих ни ишемической болезни сердца, ни высокого уровня холестерина в сыворотке крови [5].

Хирургические методы лечения — каротидная эндартерэктомия или стентирование — обсуждаются при выявлении стеноза внутренней сонной артерии у больного, перенесшего ТИА [1, 4, 6, 24].

В настоящее время каротидная эндартерэктомия показана при выраженном стенозе (сужении 70-99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне перенесенных ТИА [6, 24]. Эффективность каротидной эндартерэктомии выше, если она проводится в течение 6 месяцев с момента ТИА и у мужчин [24]. Каротидная эндартерэктомия может быть проведена и при умеренной степени (сужении 50-69% диаметра) стеноза внутренней сонной артерии при наличии дополнительных факторов риска развития атеротромботического инсульта [6, 24]. Каротидную эндартерэктомию следует проводить только в специализированной клинике, в которой уровень осложнений при этой операции не превышает 6%.

В тех случаях стеноза внутренней сонной артерии, когда каротидная эндартерэктомия противопоказана или стеноз расположен в

недоступном для этой операции месте, можно использовать ангиопластику и установку стента [24].

К сожалению, эффективная профилактика инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний проводится в нашей стране только у небольшой части пациентов, перенесших ТИА [2]. Хирургические методы лечения и прием статинов осуществляются в единичных случаях. Среди больных с артериальной гипертензией, перенесших ТИА, часто встречается нерегулярный прием антигипертензивных средств, зачастую без строгого контроля артериального давления. Даже антитромбоцитарные средства постоянно принимает только часть больных.

Эффективность профилактики ишемического инсульта значительно возрастает, когда у больного, перенесшего ТИА, используются все возможные эффективные лекарственные и нелекарственные средства. Сочетание нескольких средств профилактики ишемического инсульта (диета, физические упражнения, прием антитромбоцитарного средства, статина и антигипертензивных средств) позволяет снизить риск развития повторного инсульта почти на 80%, предупредив тем самым 4 из 5 возможных инсультов [14].

Многие больные, перенесшие ТИА, не проводят профилактику повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, потому что недостаточно информированы об эффективных средствах лечения. Сравнительно часто больные, перенесшие ТИА, не обращаются за консультацией к врачу. Многим пациентам, перенесшим ТИА, назначают преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, при этом не используются антитромбоцитарные средства и другие эффективные средства профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Большое значение имеет время назначения профилактической терапии у больного, перенесшего ТИА [23]. Чем раньше назначаются эффективные методы профилактики (антитромбоцитарные средства, антикоагулянты, антигипертензивные и другие средства) тем

более значительно снижается риск развития повторного инсульта [23]. В нашей стране своевременная диагностика ТИА и назначение пациентам, перенесшим ТИА, эффективных методов

лечения способно привести к существенному снижению заболеваемости инсультом, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от них.

Литература

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей». Под ред. Н.Н. Яхно. М. Медицина, 2005, т.1., стр. 231-302.
2. Парфенов В.А., Гурак С.В. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертензией. Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова 2005; № 14: 3-7.
3. Суслика З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005.
4. Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: Клиническое руководство. М.: Бином; СПб.: Диалект, 2005.
5. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High- dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355: 549-559.
6. Barnett H., Taylor D., Eliasziw M. et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med 1998; 339: 1415-1425.
7. Caplan L. R. Transient ischemic attack: definition and natural history. Curr Atheroscler rep 2006; 8: 276-280.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
9. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71-86.
10. Coull A.J., Lovett J.K., Rothwell P.M. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. BMJ 2004; 328: 326-328.
11. ESPS Group: The European Stroke Prevention Study. Lancet 1987; 326: 1351-1354.
12. Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989; 334: 1215-1220.
13. Haas W.K., Easton J.D., Adams H.p. et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. N Engl J Med 1989; 329: 501-507.
14. Hackam D.G. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. Stroke 2007; 38: 1881-1885.
15. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000; 284: 2901-2906.
16. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 166-181.
17. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J 1995; 108: 710-717.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
19. Purroy F., Montaner J., Rovira A. et al. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. Stroke 2004; 35: 2313-2319.
20. Redgrave J. N.E, Coutts S. B., Schulz U. G. Systematic Review of Associations Between the Presence of Acute Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging and Clinical Predictors of Early Stroke Risk After Transient Ischemic Attack. Stroke 2007; 38: 1482-1488.
21. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D. et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA 2003; 289: 579-588.

22. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D., for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2592.
23. Rothwell P. M., Giles M. F., Chandratheva A. et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370: 1432-1442.
24. Sacco R. L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
25. Schrander J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
26. Sylaja P. N., Hill M. D. Current management of transient ischemic attack. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 67-74.
27. Touze E., Varenne O., Chatellier G. et al. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis.// *Stroke*. 2005; 36:2748-2755.
28. Selvarajah R., Smith C. J., Hulme S. Prognosis in patients with transient ischaemic attack (TIA) and minor stroke attending TIA services in the North West of England: The NORTHSTAR Study// *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;79:38-43

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев

Тюменский отдел Южно-Уральского научного центра РАМН, г. Тюмень

Сахарный диабет (СД) — один из основных факторов риска (ФР) развития ИБС и её осложнений. По данным мета-анализа, включавшего более 95000 пациентов без СД, наблюдавшихся в среднем 12,4 года, установлено, что существует прямая взаимосвязь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и гликемией натощак, а также постпрандиальной гипергликемией. При уровне гликемии натощак, превышающий 6,1 ммоль/л, риск развития сердечно-сосудистых событий в последующие 12,4 года повышен в 1,33 раза [1]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, частота инфаркта миокарда (ИМ) и острых нарушений мозгового кровообращения у больных с СД в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [2]. *Haffner S.M. et al.* при наблюдении пациентов на протяжении 7 лет выявили, что риск развития ИМ у лиц без СД и ИМ в анамнезе составил 3,5%, у больных с СД без клинических проявлений ИБС — 20,2%, у больных с СД, перенесших ранее ИМ — 45% [3]. На основании полученных данных пациентов с СД относят к группе лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Изучению ФР возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при СД было посвящено одно из наиболее крупных проспективных исследований UKPDS, в которое было включено более 4200 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа без поражения сердца и сосудов. Средняя длительность наблюдения больных составила 7,9 года. Установлено, что основными ФР возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа, являются атерогенные нарушения в липидном составе крови (при повышении ХСЛНП на 1 ммоль/л риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается на 57%, а при снижении ХС ЛВП на 0,1 ммоль/л — на 15%), гипергликемия

(при повышении гликированного гемоглобина на 1% смертность от кардиоваскулярной патологии увеличивается на 11%), артериальная гипертония (повышение АД на 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития ИБС на 15%), курение (риск сердечно-сосудистых заболеваний у курящих на 41% выше) [4]. Позднее установлено, что нарушения углеводного обмена и сопутствующие им гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний, индуцируя оксидативный стресс, сосудистое воспаление, генерализованную дисфункцию эндотелия, нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, снижение фибринолитической активности крови [5].

К факторам, способствующим неблагоприятному течению и высокой смертности от ИБС у больных с нарушениями углеводного обмена, относят макроангиопатии с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла, микроангиопатии с расстройствами микроциркуляции и перфузии миокарда, диабетическую кардиомиопатию. Последняя развивается в условиях угнетения гликолиза и активации липолиза с накоплением продуктов β -окисления жирных кислот, нарушающих транспорт аденозиндифосфата к кардиомиоцитам, что ведет к снижению сократительной способности миокарда и развитию злокачественных аритмий, в том числе внезапной смерти [6].

Указанные нарушения определяют особенности патоморфологических изменений коронарного русла и клинических проявлений хронической ИБС и острых коронарных синдромов (ОКС) у пациентов с нарушениями углеводного обмена. У больных СД в сравнении с общей популяцией пациентов ИБС развивается в более раннем возрасте и характеризуется более выражен-

ным коронарным атеросклерозом с поражением дистальных отделов артерий. И даже на стадии предиабета — у больных с нарушениями толерантности к глюкозе — частота поражения коронарных артерий атеросклерозом существенно выше, чем у лиц с нормогликемией [7]. Обнаружено, что состав и структура коронарных бляшек у больных с нарушениями углеводного обмена имеют некоторые особенности, которые заключаются в повышенном содержании окисленных липидов, клеток воспалительного ряда и наличии истонченной капсулы. Известно, что указанные характеристики бляшки ассоциируются с ее нестабильностью, склонностью к разрывам. Наличие таких атером в коронарном русле больных с нарушениями углеводного обмена совместно с активацией свертывающей системы крови предрасполагают к обострениям ИБС. Повышенный риск развития ИМ и высокая смертность у больных СД, выявленные в эпидемиологических исследованиях, вероятно, обусловлены патоморфологическими особенностями состояния коронарного русла и метаболическими нарушениями кардиомиоцитов у этих пациентов.

К особенностям течения заболевания у больных ИБС с нарушениями углеводного обмена относят высокую частоту эпизодов безболевой ишемии миокарда, более раннее развитие сердечной недостаточности (СН), более частое сопутствующее поражение атеросклерозом других сосудистых бассейнов — церебральных артерий, сосудов нижних конечностей и др.

Клиническое течение ОКС при СД также имеет свои особенности. ИМ у больных СД нередко протекает атипично в виде безболевого варианта, либо атипичных приступов стенокардии, сопровождающихся нарушениями сердечного ритма или проявлениями сердечной недостаточности (СН) [8]. Безболевое и атипичное течение ИМ определяют позднюю диагностику заболевания, высокую частоту постинфарктных осложнений как в остром, так и отдаленном периодах. У трети больных СД течение ИМ осложняется ранней постинфарктной стенокардией, требующей выполнения инвазивного вмешательства. Смертность в остром и подостром периодах ИМ у больных СД в 2 раза выше, чем у лиц без СД.

Так, смертность в первые 30 дней заболевания у больных СД и ИМ с подъемом сегмента ST, по данным крупномасштабных исследований GUSTO I и MONICA, составила 12,6% и 13% соответственно и была почти в 2 раза выше, чем у пациентов без СД [9, 10]. По данным регистра GRACE, у больных СД госпитальная смертность при ИМ с подъемом сегмента ST составила 11,7%, при ИМ без подъема сегмента ST — 6,3%, при нестабильной стенокардии — 3,9%. Указанные показатели смертности были значительно выше, чем у больных без СД — соответственно 6,4%; 5,1%; 2,9% [11]. В структуре причин летальности у больных с нарушениями углеводного обмена отмечают повышенную частоту разрывов миокарда (до 20% от всех причин смерти при ИМ с зубцом Q), электрической нестабильности миокарда, кардиогенного шока.

Распространенность нарушений углеводного обмена при ОКС достаточно велика, а больные с гипергликемией в острую фазу заболевания представляют собой гетерогенную группу, которая включает пациентов с ранее установленным СД, впервые выявленным СД, нарушениями толерантности к глюкозе, гипергликемией, являющейся проявлением адренергического стресса.

Данные о распространенности нарушений углеводного обмена у больных ОКС, по результатам одного из наиболее крупных эпидемиологических исследований The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, которое включало более 2000 больных, представлены на рис. 1. Видно, что ранее диагностированные нарушения углеводного обмена имелись у 30% больных, после целенаправленного обследования впервые выявленный СД зарегистрирован у 14% пациентов, впервые выявленный нарушенный тест толерантности к глюкозе (НТТГ) у 37% лиц [12].

Аналогичные данные приводят *Norhammer A. et al.* [13]. У 65% больных с острым ИМ, которые не имели СД в анамнезе, выявлен НТТГ, у 25% из них нарушения углеводного обмена позволяли диагностировать впервые выявленный СД. В тоже время частота НТТГ среди «здоровых лиц» составляла 35%.

Результаты всех законченных к настоящему времени крупных исследований (The Euro Heart

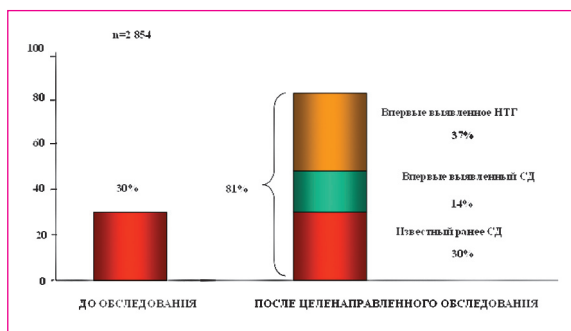


Рис. 1. Частота сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе у больных ИБС. Данные Bartnik M. *с соавт.* [12]. Пояснения и сокращения в тексте.

Survey on Diabetes and the Heart, DIGAMI 1, GUSTO IIb, OPUS TIMI 16, GRACE; DIGAMI 2, STEMI, TACTICS, TIMI 18) свидетельствуют о том, что пациенты с гипергликемией на фоне ОКС имеют неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Эта закономерность выявляется как у больных ИМ с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST, а также и у пациентов с нестабильной стенокардией [11,12,14-19].

По данным исследований GUSTO I, TAMI смертность у больных с СД в течение первого года после перенесенного ИМ составляет 15-34% и достигает 45% в последующие 5 лет. Относительный риск отдаленной смертности при учете клинических характеристик, сопутствующих заболеваний, проводимой терапии составляет 1,3-5,4 [9, 20].

Высокие показатели смертности, а также кумулятивной частоты смертей, ИМ и инсультов на протяжении года наблюдения среди больных ОКС с СД по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений углеводного обмена, выявлены в исследовании The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Причем эта закономерность была характерной не только для больных СД, то также для лиц с предиабетом — при нарушениях толерантности к глюкозе. Чем более выражены были нарушения углеводного обмена у больных ОКС, тем выше был риск развития сердечно-сосудистых осложнений [12].

Аналогичные данные получены в крупномасштабном исследовании DIGAMI 1, в которое включали больных с острым ИМ и сопутствующим

СД 1 и 2 типа; а также лиц без анамнеза СД, с уровнем глюкозы в крови при госпитализации, превышавшим 11 ммоль/л. Наиболее высокий риск сердечно-сосудистых осложнений зарегистрирован у больных СД 1 типа, промежуточный — у пациентов СД 2 типа, меньший — у пациентов с впервые выявленным СД и транзиторными нарушениями уровня гликемии [14].

Результаты исследований свидетельствовали, что любое повышение уровня глюкозы в крови у больных ОКС прогностически неблагоприятно и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Повышение уровня гликемии на 0,6 ммоль/л в период острого ИМ у больных без СД увеличивает 30-дневную смертность на 12%.

При оценке прогностического значения гипергликемии у больных ОКС необходимо учитывать, в какой период времени выявлены нарушения углеводного обмена. У пациентов с гипергликемией при поступлении в стационар, но с нормальным уровнем сахара в крови натощак на вторые сутки госпитализации риск смерти не повышен. Но гипергликемия натощак при нормальных уровнях глюкозы в момент госпитализации в стационар трехкратно повышает риск смерти [21].

Неблагоприятное прогностическое значение у больных ОКС имеет также повышенный постпрандиальный уровень гликемии (DECODE). При базальном уровне глюкозы у больных СД более 7,8 ммоль/л и постпрандиальном менее 7,8 ммоль/л сердечно-сосудистая смертность составляла 1%, но при нормальном или указанном выше базальном уровне глюкозы, но постпрандиальной гликемии более 11,1 ммоль/л смертность возрастала в 2-2,5 раза [22].

Следовательно, неблагоприятный прогноз заболевания характерен для больных ОКС, имеющих гипергликемию натощак или постпрандиальную гипергликемию. У пациентов ОКС с гипергликемией в период поступления в стационар, но нормальными показателями сахара в крови натощак и после нагрузки глюкозой риск смерти не повышен.

Представляется важным тот факт, что при хорошей коррекции углеводного обмена прогноз

заболевания у больных ОКС с СД и без нарушений углеводного обмена может быть сопоставим (DIGAMI 1; DIGAMI 2) [14, 17]. В исследовании DIGAMI 1 интенсивная инсулинотерапия больных, перенесших острый ИМ, улучшала компенсацию углеводного обмена и снижала годовую смертность на 30%.

Таким образом, больные с гипергликемией в острую фазу ОКС составляют группу пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Прогностическое значение ранних нарушений углеводного обмена у больных ОКС сопоставимо с таковым СД 2 типа. Поэтому при лечении больных ОКС с гипергликемией следует придерживаться агрессивной стратегии вмешательств, включающей ранние инвазивные процедуры, тромболитическую терапию (ТЛТ), комбинированную фармакотерапию, соответствующую современным рекомендациям. Адекватная коррекция нарушений углеводного обмена, уменьшающая частоту осложнений ОКС, — одно из ведущих направлений лечения.

Целевыми значениями показателей углеводного обмена у больных СД 2 типа считают: уровень гликемии натощак — менее 6,0 ммоль/л, уровень постпрандиальной гликемии — менее 7,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — 6,0-6,5%.

С целью оценки влияния различных способов снижения уровня гликемии на прогноз больных ОКС с нарушениями углеводного обмена были проведены крупномасштабные исследования DIGAMI 1 и DIGAMI 2. Результаты исследований свидетельствовали, что прогноз заболевания у больных острым ИМ с СД может быть улучшен в равной мере при интенсивной инсулинотерапии и использовании пероральных сахароснижающих препаратов. Улучшение прогноза связано, вероятно, не с выбором препарата, а с достижением оптимальных показателей углеводного обмена [14, 17].

Вмешательством, способным восстановить проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии и улучшить ближайший и отдаленный прогноз у больных ИМ с подъемом сегмента ST, является ТЛТ. Наибольшее снижение смертности при применении ТЛТ выявлено у больных ИМ

с высоким риском осложнений, в том числе при СД [23]. Тем не менее, резидуальный риск кардиоваскулярных осложнений после эффективной ТЛТ остается более высоким у больных ИМ с СД, чем у пациентов без СД.

Другой метод восстановления кровотока в скомпрометированной коронарной артерии у больных ОКС — инвазивные вмешательства (чрезкожное коронарное вмешательство [ЧКВ], операция коронарного шунтирования [КШ]). Среди наиболее ранних исследований, показавших преимущества инвазивных технологий в лечении больных ОКС, было FRISC II, в котором выявлено, что выполнение ЧКВ в период обострения ИБС сопровождается значительным снижением кумулятивной частоты смертей и повторных ИМ на 30% и 20,6% соответственно в сравнении с указанными событиями при медикаментозной терапии. При этом наибольшую пользу от ранней инвазивной стратегии получали пациенты с СД 2 типа [24]. В исследовании *Stenestrand U.* и *Wallentin L.* коронарная реваскуляризация, проведенная в течение 14 дней от начала ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, приводила к 53% — снижению годовой смертности у больных без СД и 63% — уменьшению смертности у пациентов с СД [25].

С целью уменьшения риска осложнений при выполнении ЧКВ у больных ИБС с СД рекомендуют у больных ИБС с СД проводить вмешательства с использованием новых технологий, доказавших свою эффективность в плане улучшения прогноза.

Применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов при выполнении ЧКВ и имплантация интракоронарных стентов практически в 2 раза уменьшали частоту рестенозов оперированных артерий и серьезных осложнений после процедуры. Польза от указанных вмешательств при проведении коронарной ангиопластики прослеживалась как у больных СД, так и без СД, но риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с нарушениями углеводного обмена оставался повышенным даже в этом случае (EPISTENT) [26].

Имплантация стентов, выделяющих антипролиферативные лекарственные вещества, су-

существенно снижает частоту рестенозов. Согласно результатам исследований SIRIUS и TASUS IV (Таблица), частота рестенозов и повторных реваскуляризаций целевого стеноза у больных СД при имплантации стентов, выделяющих антипролиферативные лекарственные вещества, были достоверно ниже, чем в группе пациентов, которым имплантированы металлические стенты. Частота указанных событий зависела также от проводимой сахароснижающей терапии. Доля больных с рестенозами артерий и повторной реваскуляризацией целевого стеноза была существенно больше при терапии инсулином, чем при применении пероральных сахароснижающих средств [27].

Обнаружено также, что у больных ИБС с СД частота рестенозов артерий зависит от характера лекарственного покрытия стента. По данным интракоронарного ультразвукового исследования, проведенного через 8 месяцев после ЧКВ, частота случаев и выраженность неинтимальной гиперплазии в зоне проводившегося вмешательства были существенно меньше при имплантации стентов, покрытых рапамицином (стент «Cypher») в сравнении со стентами, покрытыми паклитакселем (стент «Taxus») (соответственно 0% и 7,5% и 0 мм³ и 8,0 мм³) [28].

Применение комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогреем и аспирином стало обязательным компонентом лечения больных при выполнении ЧКВ. Доказательства эффективности такой терапии у больных ОКС без подъема сегмента ST получены в исследованиях PCI-CURE и CREDO [29, 30], у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST — в исследованиях CLARITI TIMI 28 и COMMIT [31, 32]. У пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий рекомендуют выполнять ЧКВ на фоне терапии тремя антитромбоцитарными средствами с различным механизмом подавления функциональной активности кровяных пластинок (клопидогрель, аспирин, блокаторы П₂/П₃а рецепторов тромбоцитов для внутривенного введения). Однако у части пациентов даже на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии повторные коронарные события после выполнения ЧКВ все же происходят. Этот факт отчасти объясняют

резистентностью кровяных пластинок к анти-тромбоцитарным средствам. Поэтому проводятся исследования по оценке эффективности некоторых дополнительных вмешательств, способных улучшить прогноз ИБС после выполнения ЧКВ. Это исследования по оценке эффективности клопидогреля, применяемого до ЧКВ в «нагрузочной» дозе 600 мг; новых блокаторов P2Y₁₂ — рецепторов тромбоцитов; комбинированной терапии, включающей четыре антитромбоцитарных препарата с различным механизмом подавления функциональной активности кровяных пластинок (аспирин, клопидогрель, блокаторы П₂/П₃а гликопротеиновых рецепторов, цилостазол).

В исследовании ISAR-REACT 2 [33] была оценена эффективность клопидогреля в «нагрузочной» дозе 600 мг при выполнении ЧКВ у больных ОКС высокого риска. Результаты исследования (рис. 2) свидетельствуют, что использование клопидогреля в более высокой «нагрузочной» дозе при ЧКВ у больных ОКС без подъема сегмента ST приводит к уменьшению риска развития смерти, нефатального ИМ, экстренной реваскуляризации целевого стеноза за 30 дней наблюдения на 3% (P=0,03). Наибольшая польза от применения такой «нагрузочной» дозы клопидогреля наблюдается у «тропонин-положительных» пациентов (с уровнем тропонина T > 0,03 нг/мл), в то время

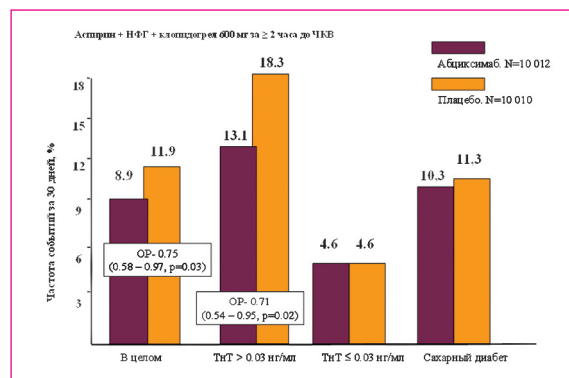


Рис. 2. Кумулятивный риск смерти, нефатального инфаркта миокарда, экстренной реваскуляризации целевого стеноза в зависимости от применения абиксимаба в различных группах больных ОКС без стойких подъёмов ST. Данные исследования ISAR-REACT 2 [33]. Пояснения и сокращения в тексте.

как у «тропонин-негативных» лиц частота указанных событий практически не различалась. В подгруппе пациентов с СД дополнительной пользы от применения высокой нагрузочной дозы клопидогреля не отмечено.

В недавно законченном исследовании TRITON-TIMI 38 в подгруппе больных ОКС с СД не обнаружено дополнительной пользы от применения при ЧКВ нового блокатора $P2Y_{12}$ — рецепторов тромбоцитов прасугрела в сравнении с клопидогрелем, хотя во всей выборке больных ОКС лечение прасугрелом сопровождалось меньшей частотой неблагоприятных исходов в виде тромбозов стента, реинфарктов миокарда, экстренных вмешательств на коронарных артериях [34].

Оценка эффективности комбинированной антиагрегантной терапии, включающей антиромбоцитарные препараты с различным механизмом подавления функциональной активности кровяных пластинок (аспирин, клопидогрель, цилостазол), при выполнении ЧКВ у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений проведена в исследовании DECLARE-Long Study. Показано, что такая терапия приводит к более выраженному ингибированию агрегации тромбоцитов, уменьшению частоты тромбозов стента и основных коронарных событий, чем лечение аспирином в сочетании с клопидогрелем. Наибольшую пользу от комбинированной антиромбоцитарной терапии получали больные ИБС с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе пациенты с СД [35].

Больным ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, поражением ствола левой коронарной артерии показано проведение КШ. Следует сказать, что выполнение КШ в острейшем периоде ИМ имеет ограниченное значение и используется в основном при невозможности проведения или неудаче ЧКВ, а также у больных, нуждающихся в срочном хирургическом вмешательстве по поводу дефекта межжелудочковой перегородки или митральной регургитации.

В исследовании BARI при сравнении эффективности КШ и ЧКВ у больных ОКС с многососудистым поражением коронарного русла показано, что показатель 5-летней выживаемости у больных с СД был существенно выше при

выполнении КШ. В группе больных без СД различий в выживаемости при проведении ЧКВ и КШ не выявлено [36]. Однако результаты этого исследования в настоящее время имеют ограниченное значение, т.к. коронарная ангиопластика не сопровождалась стентированием артерий и применением ингибиторов $Pb/IIIa$ рецепторов тромбоцитов. Преимущества КШ перед ЧКВ у больных СД с многососудистым поражением коронарного русла продемонстрированы также в исследовании ARTS. У больных СД уровень смертности через год после проведения ЧКВ составил 6,3%, после КШ — 3,1%; повторный ИМ не развился в группе ЧКВ — у 63%, в группе КШ — у 84% лиц [37].

Однако данные одного из крупных исследований CARDia, результаты которого доложены на Европейском конгрессе кардиологов в 2008 г., свидетельствуют, что современная технология ЧКВ позволяет снизить частоту годовых сердечно-сосудистых осложнений — смертей, нефатальных ИМ и нефатальных инсультов у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим СД в той же степени, что и КШ (рис. 3). Вероятно, современная технология выполнения ЧКВ с наиболее полной реваскуляризацией коронарных артерий, имплантацией стентов с лекарственным покрытием и одновременным применением антиромботических и антиромбоцитарных средств привела

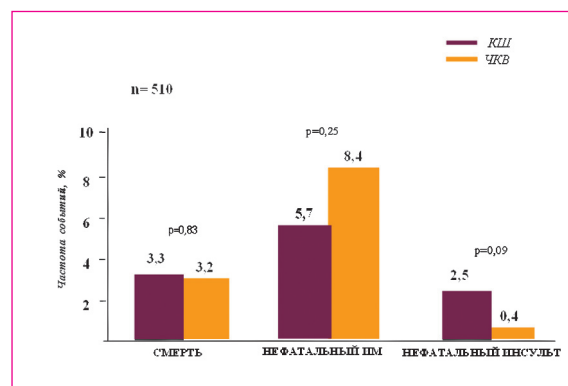


Рис. 3. Годовые исходы ИБС у больных сахарным диабетом с многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от метода реваскуляризации. Данные исследования CARDia. Пояснения и сокращения в тексте.

к тому, что прогноз заболевания после ЧКВ и КШ у больных ИБС с многососудистым поражением коронарного русла стал одинаков.

В комплексном лечении больных ОКС должны применяться β -блокаторы, ИАПФ, статины.

Статины — обязательный компонент лечения больных ОКС с СД. Терапию статинами начинают в ранние сроки ОКС, осуществляют высокими дозами с целью достижения «целевых» значений липидов. В исследованиях HPS [38] и PROVE-IT [39] показано, что раннее назначение статинов больным ОКС с СД приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, причем интенсивная гиполипидемическая терапия с достижением уровня ХС ЛНП 1,6 ммоль/л сопровождается более выраженным уменьшением частоты случаев кардиоваскулярных событий, чем стандартная терапия с достижением уровня ХС ЛНП 2,5 ммоль/л.

Существенно улучшают прогноз у больных ОКС β -адреноблокаторы. Первые доказательства пользы применения β -блокаторов у больных ИМ с сопутствующим СД получены в исследовании Norwegian Multicenter Study of Timolol after Myocardial Infarction. Назначение тимолола больным ИМ с СД приводило к снижению летальности на 63%, повторного ИМ — на 83% [40]. Улучшение ближайшего и отдаленного прогноза при применении β -блокаторов у больных ОКС с СД зарегистрировано в исследованиях *Malmberg K. et al.* [41], *Lowel H. et al.* [42]. Среди β -адреноблокаторов предпочтительны препараты с селективным действием, а среди неселективных — β -адреноблокаторы со свойствами периферических вазодилаторов.

Положительным влиянием на прогноз у больных, перенесших ИМ, с систолической дисфункцией левого желудочка обладают ИАПФ (SAVE [43], TRACE [44]). При анализе исследований с применением различных ИАПФ показано, что

эффективность отдельных препаратов у больных ОКС с СД и лиц без нарушений углеводного обмена была сопоставимой.

С целью улучшения отдаленного прогноза у больных ОКС с СД следует уделять внимание также коррекции модифицируемых ФР ИБС: ожирению, курению, мало подвижному образу жизни, достижению целевых уровней АД (менее 130/80 мм рт. ст.) и другим.

Таким образом, больные ОКС с СД — это группа пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако в реальной клинической практике эти больные получают недостаточное лечение по сравнению с пациентами без СД. С учетом данных доказательной медицины, в этой группе больных должна проводиться агрессивная стратегия ведения, включающая ранние инвазивные вмешательства. В комплексном лечении должны применяться современные лекарственные препараты, доказавшие свою способность реально снижать основные сердечно-сосудистые риски.

Таблица

Эффективность стентов, выделяющих антипролиферативные лекарственные вещества, в зависимости от проводимой противодиабетической терапии [27]

	SIRIUS		TAXUS-IV	
Рестенозы, %				
	МС	стенты с ЛП	МС	стенты с ЛП
СД в целом	50,5	17,6*	34,5	6,4*
Оральные ССС	50,7	12,3*	29,7	5,8*
Инсулин	50,0	35,0	42,9	7,7*
Реваскуляризация целевого стеноза, %				
СД в целом	22,9	7,2*	16,0	5,2*
Оральные ССС	23,8	4,4*	17,4	4,8*
Инсулин	20,8	13,9	13,0	5,9

Литература

1. Coutinho M., Gerstein H., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events, a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years Diabetes Care 1999; 22: 233-240.
2. Marks J.B., Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes. J Diabet Complicat 2000; 14: 108-115.

3. *Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
4. *Turner R.C., Milns H., Neil H.A.W. et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *Brit Med J* 1998; 316: 823-828.
5. *Дедов И.И., Александров А.А.* Диабетическое сердце: Causa Magna. *Сердце* 2004; 3:1: 5-8.
6. *Панченко Е.П.* Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет — коварный тандем. *Сердце* 2004; 3:1: 9-12.
7. *Saely C.H., Drexel H., Sourij H. et al.* Role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: An angiographic Study. *Atheroscler* 2008; 199: 317-322.
8. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А.* Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Москва, 2002.
9. *Mak K., Moliterno D., Granger C. et al., for the GUSTO-I Investigators.* Influence on diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179.
10. *Lowel H., Koenig W., Engel S et al.* The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register followed up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218-226.
11. *Franklin K., Goldberg R.J., Spenser F et al.* The GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1457-1463.
12. *Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al.* Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-1890.
13. *Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.
14. *Malmberg K., Norhammar A., Wedel H., Ryden L.* Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999; 99: 2626-2632.
15. *McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B. et al.* Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO-IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750-1758.
16. *Bhadriraju S., Cannon C.P., DeFranco A.C. et al.* Association between blood glucose and long term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 Trial. *Circulation* 2003; 108: 1475.
17. *Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al.* Waldenström for the DIGAMI 2 Investigator Intence metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-651.
18. *Pinto D.S., Skolnick A.H., Kirtane A.J. et al.* U — shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST- segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 178-180.
19. *Ray K.K., Cannon C.P., Morrow D.A. et al.* Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST- elevation acute coronary syndromes: analyses from OPUS TIMI 16 and TACS TIMI 18. *Eur Heart J* 2007; 28:806-813.
20. *Granger C.B., Callif R.M., Young S. et al.* Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:4: 920-925.
21. *Suleiman M., Hammerman H., Boulous M. et al.* Fasting glucose is the important risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 2005; 111: 754-760.
22. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality, comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
23. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 9, suppl C: 1-74.
24. *Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Naslund U. et al., The FRISC –II Investigators.* A long — term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1902-1914.
25. *Stenestrand U., Wallentin L.* Early revascularization and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-1811.

26. Marso S.P., Lincoff A.M., Ellis S.G. *et al.* Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-2484.
27. West N.E., Ruygrok P.N., Disko C.M. *et al.* Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004; 109: 867-873.
28. Jensen L.O., Maeng M., Thayssen P. *et al.* Neointimal hyperplasia after sirolimus- eluting and paclitaxel -eluting stent implantation in diabetic patients. The Randomized Diabetes and Drug- Eluting Stent (DiabeDES). *Intravascular Ultrasound Trial. Eur Heart J* 2008; 29: 2733-2741.
29. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E. *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.
30. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2411-2420.
31. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. *et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *J Am Med Assoc* 2005; 294: 1224-1232.
32. COMMIT Trial Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo — controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
33. Dudek D., Dziewierz A., Chyrchel B. *et al.* Antiplatelet treatment in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients (ISAR-REACT 2 insight). *Eur Heart J* 2007; 9, suppl A: 2531.
34. Преображенский Д.В. Сравнение празугрела и клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом: результаты исследования TRITON-TIMI 38. *Кардиология* 2008; 8:72.
35. Lee S.W., Park S.W., Kim Y.H. *et al.* DECLARE-Long Study Investigators. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug — eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1103-1108.
36. Detre K.M., Lombardero M.S., Brooks M.M. *et al.* The effect of previous coronary artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2000; 342: 989-997.
37. Abizaid A., Costa M.A., Cantemero M. *et al.* Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Trial. *Circulation* 2001; 104: 533-538.
38. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol —lowering in 5963 people with diabetes: a randomized placebo — controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
39. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. *et al.* for the Pravastatin or Atorvastatin. Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid — lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
40. Gundersen T., Sykes J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6: 285-290.
41. Malmberg K., Herlitz J., Hjalmarson A., Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423-428.
42. Lowe H., Koenig W., Engel S. *et al.* The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population — based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000 Feb; 43:2:218-226.
43. Moye L.A., Pfeffer M.A., Wun C.C. *et al.* Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study. Eur Heart J* 1994; 15: 2-8.
44. Gustafsson I., Torp-Pedersen C., Kober L. *et al.* Effect of the angiotensin — converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *Am Coll Cardiol* 1999; 34: 83-89.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ОККЛЮЗИЙ АУТОВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Л.Н. Ильина, А.О. Елисеев, Э.Е. Власова, В.В. Кухарчук, Р.С. Акчурина

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Цель исследования. Сравнить проходимость аутовенозных шунтов через год после операции в двух группах больных: на стандартной терапии статинами и на комбинированной терапии статинами и плазмаферезом.

Материалы и методы. В исследование вошло 19 больных после операции коронарного шунтирования с исходно умеренной гиперхолестеринемией (до 6,5 ммоль/л). Профилактическую терапию статинами (в основном аторвастатин в дозе 10 мг/сут) получали 10 больных. У 9-ти помимо терапии статинами проводились регулярные сеансы плазмафереза (1 раз в 2 недели) в течение первого года после операции. Через 1 год после операции всем больным была выполнена шунтография с использованием многодетекторной спиральной компьютерной томографии.

Результаты. У больных, получавших статины в сочетании с плазмаферезом, все аутовенозные шунты были проходимы. В группе получавших только статины было окклюзировано 13,7% аутовенозных шунтов (4 из 29).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности профилактически окклюзий аутовенозных шунтов с помощью регулярных процедур плазмафереза.

По данным проспективных исследований в течение первого года после операции коронарного шунтирования (КШ) окклюдировается 15-20% коронарных шунтов [1]. Поиск факторов, приводящих к окклюзии шунтов, а также способов их коррекции остается актуальным.

Прогностическая ценность маркеров воспаления представляет интерес, поскольку в течение первого года после операции КШ про-

исходит «разрушение» старой интимы аутовенозного шунта и формирование новой, свойственной артерии. Этот процесс плавно переходит в гиперплазию интимы и формирование атеросклеротической бляшки в отдаленный послеоперационный период (более года после операции). Маркеры воспаления могут отражать процесс формирования и гиперплазии неоинтимы в аутовенозном шунте.

Динамика маркеров воспаления в ближайший послеоперационный период была предметом ряда исследований. При этом отмечалось раннее повышение интерлейкина (ИЛ)-6 (через 6-26 ч) и более отсроченное повышение С-реактивного белка [СРБ] (на 2-5 сутки) после КШ [2].

В современных исследованиях не только констатируется повышенный риск развития различных осложнений после КШ у пациентов с исходно высоким уровнем маркеров воспаления, но и предпринимаются попытки лечения этого феномена. Так, *Blessing F. и соавт.* [3] проводили аферез фибриногена и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) пациентам в течение 8 дней после операции КШ, ориентируясь при этом на уровень фибриногена, и получили превосходные клинические результаты — проходимость шунтов через 6 месяцев составила 97,7%.

В отечественной практике были попытки использовать плазмаферез (ПФ) для лечения острого коронарного синдрома [4]. При этом у пациентов с нестабильной стенокардией, которым проводилось несколько процедур ПФ, были лучше отдаленные результаты лечения по сравнению с группой, находящейся на терапии статинами. В этой работе акцент делался на достижении более низкого уровня холестерина (ХС) ЛНП за короткий период.

Целью настоящего исследования явилось сравнение проходимости аутовенозных шунтов через год после операции в двух группах больных: на стандартной терапии статинами и на комбинированной терапии статинами и ПФ.

Материал и методы.

В пилотное исследование вошло 19 мужчин с исходно тяжелыми проявлениями ИБС — стенокардией напряжения III-IV ФК и многососудистым поражением коронарных артерий. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту и наличию факторов риска (курение, отягощенный коронарный анамнез, артериальная гипертензия). Всем больным была выполнена операция КШ использованием внутренней грудной (маммарной) артерии (МКШ) и аутовенозных трансплантатов (АКШ). 9 больных вошло в группу, получающих терапию статинами и ПФ, 10 — терапию статинами.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Статины и ПФ (n=9)	Статины (n=10)
Возраст, лет (M±SD)	57±7	58±9
Семейный анамнез ИБС	6 (66%)	4 (40%)
Курение	2 (22%)	3 (30%)
ИМ в анамнезе	5 (56%)	7 (70%)
АГ	6 (67%)	10 (100%)
МКШ	9	10
АКШ (дистальные анастомозы)	26	29

Определение уровня липидов и СРБ методом с высокой чувствительностью (вчСРБ) проводился до операции, а также через 2 недели, 3 месяца и 1 год после нее. В группе больных, получающих комбинированную терапию (статины и ПФ), контрольные анализы крови забирались накануне сеанса ПФ и в конце процедуры. Назначение статинов проводилось в максимально ранние сроки — через 1-2 недели после операции. Аторвастатин (Липримар, Goedecke GmbH, Германия) в дозе 10 мг/сут, один — розувастатин (Крестор, AstraZeneca, Швеция) в дозе 10 мг/сут.

Терапия ПФ начиналась в течение 1-го месяца после КШ и проводилась 1 раз в 2 недели в течение первого года после операции. Через 1 год после КШ проводилось клиническое обследование больных обеих групп, включая нагрузочный тест (велоэргометрия или тредмил с предварительной отменой β-адреноблокаторов) и многодетекторная спиральная компьютерная томография (МС-КТ) коронарных шунтов с контрастом.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий количественных показателей использовали параметрический критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Данные представлены как M±SD. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлена характеристика липидного спектра через 3 месяца после операции КШ. Статистически значимых отличий по уровню липидов между группами не было, если при сравнении в группе сочетания статина с ПФ учитывать уровни липидов перед проведением ПФ. После сеанса ПФ уровень липидов снижался, но к концу второй недели после процедуры возвращался к исходному (таблица 3).

Таблица 2

Липидный спектр больных через 3 месяца после операции КШ

Показатель	Статин и ПФ (n=9)	Статин (n=10)
Общий ХС, ммоль/л	4,1±0,9	4,5±0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,36	1,2±0,6
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3±0,88	2,3±0,48
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,15	1,0±0,2
Лп(а)	39±40	41±45

Примечание: в группе сочетания статина с ПФ указаны уровни липидов до процедуры ПФ.

В таблице 4 представлены результаты динамики гуморального медиатора воспаления вчСРБ в сравниваемых группах пациентов. Отмечалась закономерная тенденция к повышению вчСРБ

Таблица 3

Динамика липидного спектра больных в группе сочетания статина с ПФ через 3 месяца после операции КШ

Показатель	Перед сеансом ПФ	После сеанса ПФ
Общий ХС, ммоль/л	4,1±0,9	2,4±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,1±0,36	0,6±0,2
ХС ЛНП, ммоль/л	2,3±0,88	1,3±0,51
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,15	1,2±0,3

через 2 недели после КШ, что связано с операционной травмой. Через 3 месяца и 1 год после операции показатели гуморального фактора воспаления снижались, причем через 3 месяца и 1 год после вмешательства уровень вчСРБ оказался ниже дооперационных значений.

Таблица 4

Содержание вчСРБ (мг/л) в крови больных в ходе исследования

Группа больных	До КШ	2 недели после КШ	3 месяца после КШ	1 год после КШ
Статин	4,36±9,24 (1,93)	9,13±8,24 (6,44)	2,01±2,66 (0,88)	1,52±2,13 (0,77)
Статин и ПФ	7,08±11,3 (1,64)	7,55±7,97 (5,79)	1,09±0,95 (0,68)	0,15±0,21 (0,70)

Примечание. В скобках указаны медианы значений показателя.

Таблица 5

Клиническая характеристика больных через 1 год после операции КШ

Показатель	Статин и ПФ (n=9)	Статин (n=10)
Возобновление стенокардии	0	3
Положительный результат велоэргометрии	0	4

В группе больных, получавших комбинированную терапию (статинов с ПФ), через 1 год после операции не было случаев возобновления стенокардии и по данным нагрузочной пробы ишемии миокарда не было выявлено. Среди пациентов,

принимающих только статинов, у трех возобновились ангинозные приступы на уровне стенокардии напряжения 2 ФК и еще у одного были выявлены ишемические изменения при проведении велоэргометрии.

По результатам контрольной (МС-КТ) коронарных шунтов через 1 год после операции в группе больных, получающих лечение статинами, из 29 аутовенозных шунтов было окклюзировано 4 (по одному аутовенозному шунту у 4-х больных). У больных их группы сочетания статинов с ПФ была отмечена 100% проходимость аутовенозных трансплантатов (26/0) (таблица 6).

Таблица 6

Результаты МС-КТ коронарных шунтов через 1 год после операции КШ

Показатель	Статин и ПФ (n=9)	Статин (n=10)
МКШ/окклюзия МКШ	9/0	10/0
АКШ/окклюзия АКШ	26/0	29/4 (13,7%)

Примечание. p=0,11 в сравнении с группой сочетания статина с ПФ.

Обсуждение

В последние десятилетия операция КШ стала методом выбора при лечении пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Достаточно хорошо изучены факторы риска ИБС и факторы окклюзии шунтов после КШ. Ключевым средством профилактики окклюзий аутовенозных шунтов являются статины. Имеются данные о влиянии высоких доз статинов на воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке [5,6] Активно изучается роль провоспалительных агентов (СРБ, ИЛ-6, фибриноген) в атеросклеротическом процессе, в дестабилизации пациентов с ИБС [7]. Операционная травма является пусковым моментом к значительному повышению факторов воспаления, что, возможно, является причиной ранних окклюзий шунтов у ряда пациентов. Мы наблюдали значимое повышение уровня вчСРБ через 2 недели после операции КШ. Проведение процедур ПФ, начиная с ранних сроков после операции КШ, позволяет

быстро снизить концентрацию не только липидов, но и факторов воспаления, а также улучшить реологические свойства крови. В нашем исследовании проходимость шунтов в группе сочетания статинов и ПФ составляла 100%. Эти результаты позволяют предположить, что терапия ПФ, снижая не только уровень липидов, но и уровень провоспалительных агентов, позволяет

добиться лучших отдаленных результатов после операции КШ.

Таким образом, гипотеза о профилактической роли терапии ПФ для улучшения проходимости аутовенозных шунтов в связи с изменением концентрации провоспалительных факторов после операции КШ, требует продолжения исследования.

Литература

1. Solymoss B.C., Marcil M., Wesolowska E., et al. Risk factors of venous aortocoronary bypass graft disease noted at late symptom-directed angiographic study. *Can. J. Cardiol* 1993; 9: 80-84.
2. Diegeler A., Doll N., Rauch T., et al. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2000; 102 (suppl. 3): III95-100.
3. Blessing F., Jaeger B.R., Oberhoffer M., et al. Prevention of early graft occlusion after coronary bypass grafting by post-operative reduction of plasma fibrinogen by H.E.L.P. apheresis. First evaluation of 12 patients treated during our study (44 bypasses). *Z Kardiol* 2003; 92 (suppl. 3): III42-7.
4. Khodiev G., Merkulova I., Zaruba A., et al. Intensive lipid-lowering therapy rapidly improves endothelium-dependent dilatation in patients with unstable angina. *Eur Heart J* 2001; 22.
5. Brull D.J., Sanders J., Rumley A., et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 431-433.
6. Radaelli A., Loardi C., Cazzaniga M., et al. Inflammatory Activation During Coronary Artery Surgery and Its Dose-Dependent Modulation by Statin/ACE-Inhibitor Combination. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2750-2755.
7. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П., Нуралиев Э.Ю., Шахнович Р.М., Яровая Е.Б. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. *Кардиологический вестник* 2007; II(XIV), №2: 48-55.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВАРФАРИНУ У БОЛЬНОЙ С АБСОЛЮТНЫМИ ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИЕМУ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

Е.С. Кропачёва, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский, М.А. Саидова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Больная Ф., 39 лет, педагог начальной школы, обратилась в институт кардиологии им. А.Л. Мясникова в июле 2008 года в связи со сложностями при лечении антагонистами витамина К (при суточной дозе варфарина в 7,5 мг МНО не превышало 1,2).

Жалоб при осмотре пациентка не предъявляла. Из анамнеза было известно, что с детского возраста диагностировали врождённый порок сердца в виде недостаточности митрального клапана на фоне пролапса створки. До тридцатисемилетнего возраста больная считала себя относительно здоровым человеком, не испытывала ограничений при обычной физической нагрузке, не имела симптомов недостаточности кровообращения и работала учителем. Однако при ежегодном ультразвуковом исследовании сердца отмечалось прогрессивное нарастание митральной регургитации со II-й до III-й степени и увеличение размера левого предсердия. Больной неоднократно предлагалось оперативное лечение, от которого она категорически отказывалась. Десятого октября 2005 года у больной впервые возник пароксизм мерцательной аритмии, сопровождавшийся клиникой отека легких. Синусовый ритм был восстановлен электроимпульсной терапией. С этого времени пациентка получала терапию амиодароном в суточной дозе 200 мг. Через год, в сентябре 2006 года, митральная регургитация достигла IV степени, а размер левого предсердия из парастернального доступа составлял 7,0 см. Впервые было отмечено расширение полости левого желудочка (конечный диастолический размер левого 6,3 см).

Через месяц, 16 октября 2006 г., больной была выполнена операция протезирования митрального клапана механическим протезом St. Jude. В

послеоперационном периоде возник пароксизм мерцательной аритмии, в связи с чем терапия амиодароном была возобновлена в суточной дозе 400 мг.

После операции пациентке был назначен антагонист витамина К (АВК) аценокумарол в дозе 5 мг в сутки, средний уровень МНО при выписке из стационара и в течение последующих шести месяцев составлял 2,5. Терапия амиодароном в суточной дозе 200 мг продолжалась в течение 6 месяцев после операции, затем препарат был отменен. После отмены амиодарона на прежней дозе аценокумарола значения МНО стали лабильными и не достигали целевых значений. Сначала дозу аценокумарола увеличили до 6,0 мг в сутки, что никак не отразилось на значениях МНО, а затем, аценокумарол заменили на варфарин в дозе 5 мг в сутки, с дальнейшим увеличением суточной дозы до 7,5 мг (см. таблицу). Однако и на этой дозе варфарина уровень МНО не превышал 1,3-1,4. Третьего февраля 2008 больная перенесла преходящее нарушение мозгового кровообращения, в это время МНО составляло 1,2. В апреле 2008 года была предпринята попытка назначения фениндиона до 4 таблеток в сутки, однако, значения МНО при регулярных измерениях не превышали 1,1-1,2.

Первого июля 2008 года при обследовании в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова при ультразвуковом исследовании сердца был обнаружен тромбоз искусственного клапана сердца, который, вероятно, явился причиной тромбоэмболии в мозговые артерии с симптомами нарушения мозгового кровообращения. В крови отмечалось увеличение содержания Д-димера до 3,9 мкг/мл (при норме до 0,5 мкг/мл).

Таблица

Терапия и показатели МНО у больной в период наблюдения

	28. 10. 2006	30. 04. 2007	10. 06 → 11. 08. 2007	15. 01. 2008	25. 01. 2008	03. 02. 2008	10. 03. 2008	01. 07. 2008	21. 07. → 24 07. 2008	28. 07. → 21. 07. 2008	25. 08. 2008	28.08. 2008	26.09. 2008	22.10. 2008	04. 12. 2008
МНО	2,5	1,3	1,4 → 1,3	1,1	1,1	1,2	1,1	1,0	1,0 → 1,1	1,3 → 1,6	2,0	2,2	2,7	3,9	3,5
Ац мг/сут	4	4	6	отм.											
Вар мг/сут				5	7,5	7,5 → отм.			6 → 9	10,5 → 21	22,5	23,25	23,25	23,25	22,5
Фн, мг/сут							120	→ отм							
Эн, 60 мг 2р/сут								+	+	+	отм				
Ам, мг/сут	400 → 200	отм →													
Фб, мг/сут								+	+	→ отм					

Примечания. Ац — аценокумарол, Вар — варфарин, Эн — эноксапарин, Ам — амиодарон, Фн — фениндион, Фб — фенотропил; отм — отмена.

Больной была назначен эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут под кожу живота (стандартная доза для лечения венозных тромбозов). При контрольных ультразвуковых исследованиях сердца, выполненных через 14 и 21 день терапии эноксапарином, отмечалась положительная динамика в виде исчезновения экзогенных образований на створках протеза. Функция протеза была удовлетворительной. Уровень Д-димера снизился до нормальных значений (0,2 мкг/мл).

Учитывая положительную динамику, на фоне продолжающейся терапии эноксапарином, был назначен варфарин (Мареван, Orion Corporation, Финляндия) в стартовой дозе 6 мг. Однако даже при суточной дозе в 21 мг значения МНО не превышали 1,6. Учитывая возможность ле-

карственных взаимодействий, пациентке было ограничено потребление витамин К-содержащих продуктов, а также отменен самостоятельно принимаемый препарат валокордин, содержащий фенотропил. Фенотропил является индуктором изофермента Р-450, поэтому мы не могли исключить его роли в невозможности достигнуть целевых значений МНО.

После отмены фенотропила и увеличения суточной дозы варфарина до 22,5 мг в сутки через пять дней впервые значение МНО достигло 2,0. После этого эноксапарин был отменен и продолжена терапия варфарином в дозе 22,5 мг в сутки. В дальнейшем дозу варфарина увеличили до 23, 25 мг в сутки и впервые достигли целевых значений МНО для больных с искусственными

клапанами сердца (2,5-3,5). При динамическом наблюдении в течение трех месяцев уровень МНО соответствует целевому диапазону 2,5-3,5. Геморрагических осложнений у больной не отмечается.

Данный клинический случай демонстрирует нечастую проблему так называемой резистентности к варфарину.

Наличие протезированного клапана сердца является абсолютным показанием для терапии АВК, так как тромбоз искусственного клапана является причиной тромбоэмболических осложнений у данной категории больных. Основными факторами, осложняющими терапию АВК, являются риск развития кровотечений и сложности подбора адекватной дозы.

Анализ величин средних поддерживающих доз варфарина, проведенный *Berry D.* В 2007 г. [1], показал, что помимо больных, принимающих, так называемые «средние» дозы варфарина (2,5-7,5 мг в сутки), нередко встречаются пациенты, которым для поддержания терапевтического диапазона МНО, достаточно не более 1,0-2,0 мг варфарина. Кроме того, существуют больные, у которых поддерживающая доза варфарина значительно превышает 7,5-10 мг (рис. 1).

Что же влияет на величину поддерживающей дозы варфарина? Это возраст больного, его соматическое состояние (заболевания печени, почек, хроническая сердечная недостаточность, уровень белка крови), лекарственные взаимодействия, пищевой рацион (содержание витамина К в продуктах питания), а также генетические особенности в виде полиморфизма генов цитохрома P450 CYP2C9, участвующего в метаболизме варфарина и молекулы мишени АВК — витамин-К-эпоксидредуктазы (VCOR1).

У нашей пациентки заболеваний печени, почек, клиники недостаточности кровообращения после операции замены клапана сердца отмечено не было.

Пациентам, принимающим АВК, не следует менять пищевой рацион, а содержание витамин К₁ в продуктах не должно превышать 250 мкг в сутки. Следует учитывать, что содержание витамина К₁ в продуктах зависит от способа кулинарной обработки [2-4]. Наибольшее количество

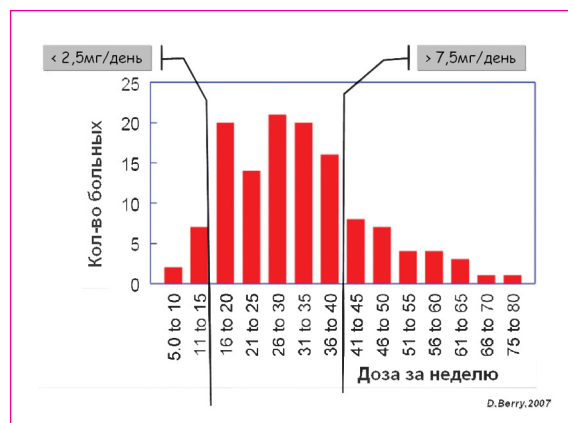


Рис. 1. Распределение величин поддерживающей дозы варфарина у больных [1].

витамина К₁ содержится в сырой или отварной белокочанной капусте, шпинате, брокколи. Содержание витамина К в 100 граммах этих продуктов не менее или превышает 250 мкг.

Наша пациентка соблюдала пищевые рекомендации и ограничивала потребление сырых овощей.

На поддерживающую дозу варфарина влияют и многие лекарственные препараты. Препаратами, ингибирующими изофермент CYP2C9 и тем самым увеличивающим концентрацию варфарина в крови, являются многие антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, циметидин, омепразол, ряд кардиологических препаратов, среди которых особо следует отметить амиодарон.

Амиодарон является ингибитором изофермента CYP2C9 и значения МНО увеличиваются на фоне совместного приема АВК и амиодарона [5-7]. При ретроспективном анализе обращало на себя внимание, что у нашей пациентки значения МНО достигали целевых значений только в период одновременного приема АВК и амиодарона. После отмены амиодарона продолжение терапии аценокумаролом в той же или увеличенной дозе, а также прием 7,5 мг варфарина в сутки не увеличивали МНО.

Причины резистентности к варфарину изучены мало и связано это с её редкой встречаемостью. По данным специализированных клиник её частота не превышает 1%. Пациент считается

резистентным к варфарину, если для достижения стабильных значений МНО ему требуется более 20 мг варфарина в сутки. Резистентность может наблюдаться при подборе поддерживающей дозы в начале лечения, а также следовать после короткого периода адекватных значений МНО.

Среди возможных причин не достижения целевых значений МНО следует перечислить следующие:

- отсутствие приверженности лечению;
- псевдорезистентность (прием высоких доз витамина K_1);
- фармакокинетическая резистентность (прием лекарств являющихся индукторами изофермента CYP2C9);
- фармакодинамическая резистентность.

Отсутствие приверженности лечению или несоблюдение пациентом рекомендаций по приему варфарина — часто встречающаяся ситуация. Доказательством тому, что пациент не принимает препарат, является отсутствие варфарина в плазме крови.

Высокое содержание витамина K_1 в пище также может привести к не достижению целевых значений МНО. Подтвердить это возможно с помощью определения концентрации витамина K_1 в плазме крови, средние значения которой составляют 0,5 нг/мл, при разбросе значений от 0,15 до 1,55 нг/мл.

Одновременный с варфарином прием лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP2C9, может обусловить фармакокинетическую резистентность [5, 8-9]. Наличие фармакодинамической резистентности можно подтвердить определением высокой равновесной концентрации варфарина в плазме при низких значениях МНО.

Примером фармакокинетической резистентности может служить наш клинический случай. Одновременный прием фенобарбитала, являющегося индуктором изофермента CYP2C9 мы расценили как возможную причину резистентности к варфарину. После отмены фенобарбитала и приема 22,5 мг варфарина в день значение МНО впервые достигло значения 2,0.

Тем не менее, для достижения значения МНО равного 2,0 пациентке понадобилось очень боль-

шая доза варфарина — 22,5 мг в сутки, что не позволяет исключить наличие у нее генетически детерминированных особенностей метаболизма этого препарата.

Генетическими факторами, определяющими дозу варфарина, являются полиморфизм основного фермента биотрансформации CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1 [10-17].

Более изученными являются полиморфизмы, обуславливающие повышенную чувствительность и, следовательно, малые поддерживающие дозы варфарина. В первую очередь, это однонуклеотидные полиморфизмы гена CYP2C9. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и повышению его концентрации в плазме крови и ассоциируется с низкой поддерживающей дозой варфарина, явлениями чрезмерной гипокоагуляции и более высоким риском кровотечений [14-20].

На основе полиморфизмов в промоторной зоне гена, кодирующего VKORC1, выделено две группы гаплотипов: низких и высоких доз варфарина [10]. Показано, что у пациентов с генотипом AA, наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего VKORC1, что приводит к более низкому содержанию VKORC1 в гепатоцитах и объясняет достаточность низких доз варфарина у этой категории пациентов.

У больных с генотипом BB наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии гена, кодирующего VKORC1 приводит к более высокому содержанию VKORC1 в гепатоцитах, поэтому эти пациенты нуждаются в высоких поддерживающих дозах варфарина.

Наши данные [19] убедительно демонстрирует наличие взаимного влияния полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 на величину поддерживающей дозы варфарина и частоту кровотечений (рис. 2). Одновременное носительство полиморфизмов в генах CYP2C9 и VKORC1 (G3673A) требует минимальной поддерживающей дозы варфарина и является наиболее неблагоприятным в отношении риска кровотечений и нестабильности МНО.

Случаи резистентности к варфарину редки и менее изучены. Потенциальным фармакодинамическим механизмом, лежащим в основе ре-

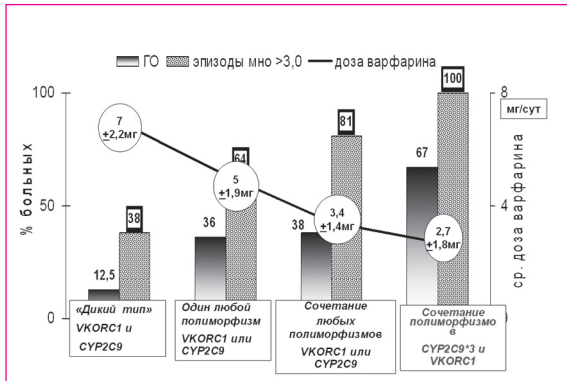


Рисунок 2. Варианты носительства VKORC1, CYP2C9, частота кровотечений, повышений МНО и величина поддерживающей дозы варфарина [19].

ГО — геморрагические осложнения.

зистентности к варфарину, может быть полиморфизм гена VKORC1 [11-13,21].

В работе [13] описан ряд несинонимичных замен в гене VKORC1, ответственных за развитие резистентности к варфарину. В специальной литературе и интернете описаны единичные пациенты, у которых поддерживающие дозы варфарина составляют от 14 до 45 мг.

Провести генетическое обследование у нашей пациентки пока не представляется возможным, так как для поиска возможных полиморфизмов требуется проведение секвенирования гена VKORC1, что не является рутинным анализом.

Несмотря на то, что нам пока не удалось найти весьма вероятную генетическую причину ре-

зистентности к варфарину, нам представляется важным описать пациентку, которой требуется 23,25 мг варфарина для создания адекватной антикоагуляции, что существенно выше поддерживающей дозы у большинства пациентов.

Хотелось бы отметить, что при использовании такой «высокой» дозы варфарина у больной не отмечалось геморрагических осложнений и ещё раз подчеркнуть, что фактором риска кровотечений является повышение уровня МНО выше терапевтического диапазона, а не величина поддерживающей дозы антикоагулянта. Менструальные кровотечения не сопровождались у больной значимым увеличением кровопотери и не требовали пропуска или коррекции дозы варфарина.

Для больных, имеющих механические протезы клапанов сердца, терапия АВК фактически не имеет альтернативы. Несмотря на положительный результат терапии низкомолекулярным гепарином, в виде лизиса тромботических масс на клапанном протезе, единственным препаратом для пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца является варфарин. Назначение варфарина для нашей пациентки, особенно учитывая перенесенный эпизод тромбоэмболии, является жизнеопределяющим.

Данный случай подтверждает наличие больных резистентных к обычным дозам варфарина и демонстрирует, при наличии абсолютных показаний, относительную безопасность назначения высоких (23,25 мг) доз препарата.

Литература

1. Berry D. The case for Therapeutic Drug Management of Warfarin. Лекция; david.berry@gstt.nhs.uk
2. Qureshi G.D., Reinders T.P., Swint J.J., et al. Acquired warfarin resistance and weightreducing diet. Arch Intern Med 1981; 141: 507-509.
3. Parr M.D., Record K.E., Griffith G.L., et al. Effect of enteral nutrition on warfarin therapy. Clin Pharm 1982; 1: 274-276.
4. Bolton-Smith C., Price R.J., Fenton S.T., et al. Compilation of a provisional UK database for the phylloquinone (vitamin K1) content of foods. Br J Nutr 2000; 83: 389-399.
5. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R., et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. Arch Intern Med 2005; 165: 1095-1106.
6. Heimark L.D., Wienkers L., Kunze K., et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 398-407.

7. *Almog S., Shafran N., Halkin H., et al.* Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose and concentration-dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 257-261.
8. *Orme M., Breckenridge A.* Enantiomers of warfarin and phenobarbital. *N Engl J Med* 1976; 295: 1482-1483.
9. *Robinson D.S., Benjamin D.M., McCormack J.J.* Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 491-495.
10. *Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-2293.
11. *Harrington D.J., Underwood S., Morse C., et al.* Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost* 2005; 93: 23-26.
12. *Bodin L., Horellou M.H., Flaujac C., et al.* A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1533-1535.
13. *Rettie A.E., Tai G.* The Pharmacogenomics of Warfarin Closing. *Personalized Medicine Molecular Interventions* 2006; 6: 223-227.
14. *Scordo M.G., Pengo V., Spina E., et al.* Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 702-710.
15. *Hermida J., Zarza J., Alberca I., et al.* Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002; 99: 4237-4239.
16. *Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B., et al.* Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004; 91: 1123-1128.
17. *Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и соавт.* Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал* 2004; №6: 24-31.
18. *Zhu Y., Shennan M., Reynolds K., et al.* Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 1199-1205.
19. *Мухеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и соавт.* Полиморфизм гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. *Кардиология* 2008; №3: 77-83.
20. *Панченко Е.П., Мухеева Ю.А., Сычев Д.А. и соавт.* Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). *Кардиологический Вестник* 2008; том III (XV), №2: 38-44.
21. *Routledge P.A., Shetty H.G.M., White J.P. et al.* «Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism» *Br J Clin Pharmacol.* 1998 October; 46(4): 343-346.

НЕЗАВИСИМЫЙ РЕГИСТР ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ РЕКОРД. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ЛЕЧЕНИЕ ДО ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА

А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД*
Лаборатория клинической кардиологии НИИ ФХМ и учреждения-участники регистра РЕКОРД

Предпосылки

Смертность больных острыми коронарными синдромами (ОКС), частота возникновения у них различных осложнений остаются высокими. Причем отмечаются выраженные различия соответствующих показателей как между разными странами, регионами, так и отдельными лечебными учреждениями. В настоящее время авторитетными международными и национальными организациями на основании данных крупных рандомизированных испытаний созданы руководства по лечению больных ОКС. Существуют указания на то, что следование этим руководствам способствует улучшению ближайших и отдаленных исходов ОКС. Таким образом, существуют методики лечения, являющиеся в настоящее время оптимальными, и внедрение которых позволяет минимизировать риск, связанный с возникновением ОКС.

Насколько признаваемые сейчас оптимальными методики используются в реальной клинической практике, трудно судить по отчетности лечебных учреждений. Стандартная отчетность содержит, как правило, только констатирующие сведения о конечных результатах их деятельности, в частности, о летальности. Эти сведения не дают представления о причинах того или иного конечного результата, о том, насколько обращение с больными в учреждения соответствует современным представлениям о правильном лечении больных, и, соответственно, каковы возможности улучшения результатов.

Оценить, в какой степени требования к лечению ОКС выполняются в рутинной практике,

позволяют специальные эпидемиологические научно-исследовательские программы — регистры. В отличие от рандомизированных исследований, куда попадают больные, прошедшие тщательный отбор, по которым не всегда можно делать вывод о всей популяции больных с ОКС, в регистрах учитываются данные о всех без исключения больных.

Регистры ОКС являются не только «обратной связью» по отношению к стандартам лечения, но выполняют также и другие важные задачи:

- а) позволяют охарактеризовать больных с ОКС;
- б) позволяют оценить приверженность к лечению при длительном наблюдении за больными;
- в) являются основой для разработки подходов к лечению и рекомендаций, создания стандартов лечения;
- г) дают основание для проведения крупных рандомизированных исследований.

Регистры ОКС регулярно проводятся в небольших регионах, в отдельных странах. Осуществляются и международные регистры. Наиболее широко известны такие регистры как GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events Project), регистр Европейского общества кардиологов, регистры в США NIMI и CRUSADE (в настоящее время объединённые в масштабный проект ACTION).

История проведения общероссийских регистров ОКС небогата и до недавнего времени состояла всего из одного проекта. Он был аналогом первоначального варианта регистра GRACE, проходил в два этапа и был организован фармакологической компанией отчасти для решения её коммерческих задач. Второй

* См. приложение.

этап (2003 г.) дал парадоксальный результат. Несмотря на явное несоответствие лечения больных ОКС БП ST международным стандартам, например, практически отсутствовали чрезоличные коронарные вмешательства (ЧКВ), исходы госпитализации были существенно лучшими, чем в несколько более позднем Европейском регистре. В частности госпитальная смертность оказалась в 5 раз ниже (соответственно 0,5% и 2,6%).

Многие врачи в медицинских учреждениях самого разного уровня осознали необходимость проведения независимого российского регистра ОКС. В результате этого, а также опыта участия в Европейском регистре острых коронарных синдромов появился регистр РЕКОРД.

Цели

Целями настоящего проекта:

- 1) организовать регистр ОКС по возможности свободный от финансово-административного влияния;
- 2) на основании данных, полученных в ходе регистра, дать характеристику демографическим, анамнестическим показателям больных ОКС, поступающих в стационары — участники регистра, сложить представления об общих подходах к лечению ОКС, о внутрибольничных и отдаленных исходах ОКС;
- 3) попытаться определить пути улучшения лечения ОКС в российских стационарах.

Материал и методы

Организация регистра

Особенностями регистра РЕКОРД должны были стать его независимость (как от финансовых, так и от административных сил влияния), а также полная добровольность, основанная на инициативе «снизу» (то есть, сами врачи решали, участвовать ли им в регистре, или нет, они сами организовывали работу регистра в своих стационарах). Естественно, для осуществления регистра требовалось одобрение администрации учреждения.

Поиск участников регистра проводился в первую очередь через интернет. Были задействованы несколько медицинских интернет-форумов (solway-pharma.ru, forums.rusmedserv.com и другие). Проводилась рассылка информации о предстоящем регистре врачам, зарегистрировавшимся на интернет-сайте cardiosite.ru, а также рассылка информации по электронным адресам российских стационаров, найденных в поисковых интернет-системах. Был создан интернет-сайт предстоящего регистра и зарегистрирован по адресу acs-registry.ru. Этот сайт стал не только информационным полем для всех, кто хотел ознакомиться с организацией регистра РЕКОРД, но и дал возможность для общения участникам регистра и всем, кто интересовался его проведением.

Другим направлением поиска потенциальных участников регистра стали публичные выступления сотрудников Центра атеросклероза с информацией о готовящемся проекте, а также информация о регистре, которую распространяли сами участники регистра в пределах своего региона (города, района).

Методика осуществления регистра РЕКОРД была следующей:

1. В каждом центре должно быть включено 50 последовательно поступивших больных с ОКС (включение в регистр останавливалось через 1 месяц после начала, если за этот срок в стационар поступило менее 50 больных);
2. Участие больного в регистре никак не должно влиять на ведение его в стационаре и подходы к его лечению;
4. После включения в регистр больного на него заводилась регистрационная карта (в бумажном или электронном виде), куда заносились все требуемые данные по мере их получения. После выписки из стационара за включенными больными планировалось организовать длительное наблюдение, проводимое путем телефонных опросов через 6 и 12 месяцев после включения в регистр.

За основу протокола регистра, схемы регистрации и регистрационной карты были взяты документы регистра ОКС, проводимого Евро-

пейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey).

Время проведения регистра

Датой начала регистра было объявлено 01 ноября 2007 года. Тогда же в регистр был включён первый больной. Последний больной был включён в регистр 10 февраля 2008 года.

Критерии включения и невключения

Критерии включения в регистр были следующими:

1. ОКС с подъемами сегмента ST.
 - начало симптомов не более, чем за 24 часа до госпитализации **И**
 - симптомы, заставляющие заподозрить ОКС (ангинозная боль ≥ 20 мин, одышка, синкопа, остановка кровообращения и др.) **И**
 - изменения на ЭКГ (подъем сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса).
2. ОКС без подъемов сегмента ST.
 - начало симптомов не более, чем за 24 часа до госпитализации **И**
 - симптомы, заставляющие заподозрить ОКС (ангинозная боль в покое ≥ 20 мин, впервые возникшая стенокардия как минимум III ф.к., нарастание класса стенокардии до III ф.к.) **И**
 - отсутствие на ЭКГ-признаков ОКС с подъемами ST (может не быть никаких изменений на ЭКГ).

Больной должен быть жив на момент доставки в стационар.

Критерии невключения были следующими:

1. Инфаркт миокарда, ставший осложнением чрезовенозного коронарного вмешательства или АКШ;
2. Больной уже был включен в настоящий Регистр.

Центры, зарегистрировавшиеся для участия в регистре

Для участия в регистре зарегистрировался 21 центр из 15 городов России (Москва, Санкт-Пе-

тербург, Альметьевск, Екатеринбург, Архангельское, Томск, Воронеж, Тверь, Одинцово, Белгород, Краснодар, Пермь, Иваново, Кострома, Кемерово). На Урале и восточнее его располагались 5 центров, западнее — 16 центров. В центры, зарегистрировавшиеся для участия в регистре, ежемесячно поступают от 20 до 200 больных с подозрением на ОКС (в среднем 74 больных в месяц). Среди зарегистрировавшихся центров 10 имели городское или районное подчинение, 2 — областное или краевое подчинение, 4 были ведомственными медицинскими учреждениями, 5 — специализированными медицинскими учреждениями, научными или учебными институтами.

Сбор, подготовка и обработка данных

Данные, получаемые в каждом центре, заносились в электронную таблицу формата Excel и по электронной почте присылались в Центр атеросклероза для создания объединенной базы данных. Статистическая обработка объединенной базы данных регистра РЕКОРД проводилась с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и 7.0.

Результаты

Сведения о стационарах-участниках регистра

Данные о больных, включенных в регистр РЕКОРД, были получены из 18 из 21 зарегистрировавшихся центров (85,7%). Некоторые сведения о стационарах-участниках регистра РЕКОРД представлены в таблице 1.

Общая характеристика больных, включенных в регистр

С 1.11.07 по 10.02.08 в регистр РЕКОРД включены 796 больных с подозрением на ОКС — 455 мужчин (57,2%) и 341 женщина (42,8%). Из них 415 больных (52,1%) включены в центры, имеющих возможность проводить инвазивные коронарные процедуры, а 381 больной (47,9%) — в центрах, не имеющих такой возможности.

Средний возраст включенных больных (данные представлены для 695 больных — 87,3%) составлял $64,7 \pm 12,1$ лет.

Таблица 1

Некоторые данные
о стационарах-участниках регистра РЕКОРД

Характеристика	
Наличие коронарного блока	18 (100%)
Возможность выполнить коронарографию (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)	10 (55,6%)
Наличие кардиохирургической службы	6 (33,3%)
Возможность провести эхокардиографию	18 (100%)
Примерное среднее число больных с ОКС за месяц	80 (от 20 до 200)
Примерное среднее число жителей, обслуживаемое стационарами	480 тыс. (от 100 тыс. до 2 млн.)

Анамнестические данные больных, собранные в ходе регистрации больных, представлены в таблице 2.

Почти 1/3 больных имели признаки сердечной недостаточности, более 1/3 ранее перенесли инфаркт миокарда, более, чем у половины до включения была стенокардия. Довольно редко отмечалась гиперхолестеринемия, но для этого показателя отмечается очень большая доля ответов «не известно». Это, по-видимому, обусловлено малой информированностью больных о таком ключевом для них показателе, как уровень холестерина в крови.

Доля больных с уровнем общего холестерина >6 ммоль/л — 26,5%. Доля больных с повышением креатинина >200 мкмоль/л — 2,3%. Доля больных с повышением глюкозы >10 ммоль/л — 12,8%. Доля больных с уровнем гемоглобина ≤100 г/л — 4,1%.

Информация о медикаментах, принимаемых регулярно (не менее 7 дней) до госпитализации, представлена в таблице 3. У немалой доли больных (более 30%) ОКС развился на фоне регулярного приёма аспирина, β-блокаторов, ингибиторов АПФ и нитратов. Но липид-снижающие препараты (статины и фибраты) при-

Таблица 2

Анамнестические данные больных,
включенных в регистр РЕКОРД

Показатель	Есть (%)	Нет (%)	Не известно (%)
Заболевания/состояния			
Инфаркт миокарда	38,6	59,7	1,7
Стенокардия	64,8	32,4	2,8
Хроническая сердечная недостаточность	32,2	63,3	4,5
Нарушение мозгового кровообращения	10,9	88,3	0,8
Периферический атеросклероз	7,3	66,7	26,0
Хроническая почечная недостаточность	2,9	90,6	6,5
Заболевания легких	12,1	82,4	5,5
Коронарные стенозы ≥ 50%	9,0	18,0	73,0
Чрезкожное коронарное вмешательство	6,0	93,5	0,5
Коронарное шунтирование	1,8	97,6	0,6
Факторы риска			
Артериальная гипертензия	85,3	12,7	2,0
Гиперхолестеринемия	24,0	19,3	56,7
ИБС в семье	21,2	34,2	44,6
Курение			
В настоящее время	27,5	59,0	4,6
Курили ранее	8,9		
Сахарный диабет	18,1	81,5	0,5
Диета	4,8	—	—
Таблетки	8,3	—	—
Инсулин	2,5	—	—
Вновь диагностированный	2,5	—	—

нимали чуть более 10% больных, что напрямую соотносится с данными предыдущей таблицы о низкой доле больных с известной гиперхолестеринемией.

Описание результатов внутригоспитального лечения будет представлено отдельно для больных с ОКС с подъемами ST (ОКС П ST) и для больных с ОКС без подъемов ST (ОКС БП ST).

Таблица 3

Больные с ОКС без подъемов (БП) ST
и с подъемами (П) ST, регулярно принимавшие
медикаменты до госпитализации (%)

Препарат	ОКС БП ST	ОКС П ST	p
Аспирин	37,8	21,2	<0,001
Клопидогрель	6,2	6,1	0,96
Антагонисты витамина К	1,1	0,4	0,33
β-блокаторы	34,9	22,0	<0,001
Ингибиторы АПФ	39,3	27,6	0,002
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	0,7	0,8	0,49
Статины	10,5	6,5	0,11
Нитраты	41,8	16,7	<0,001
Блокаторы кальциевых каналов	14,9	7,7	0,005

Больные с ОКС с подъемами сегмента ST

Анамнез

В регистр включено 246 больных с рабочим диагнозом «ОКС с подъемами ST/ОКС с ПБЛН-ПГ» (30,9% от всех включенных). Среди них было 145 мужчин (58,9%) и 101 женщина (41,1%). Средний возраст больных (данные предоставлены для 89,0% включенных) был $65,1 \pm 12,8$ лет, минимальный и максимальный возраст соответственно 31 и 91 год. Почти 2/3 больных с ОКС П ST (161 человек — 65,4%) включены в регистр в центрах, где было возможно проведение инвазивных коронарных процедур, остальные (85 человек — 34,6%) — в неинвазивных центрах.

Основные анамнестические данные больных с ОКС П ST в таблице 4. Данные о медикаментах, на фоне регулярного приема которых развился ОКС П ST, представлены в таблице 3.

Данные при поступлении

Основным симптомом, дававшим повод заподозрить ОКС, была боль в груди (у 90,2%). Другими основными жалобами были одышка (4,8%) и слабость (1,6%). Кроме того, в качестве основного проявления ОКС отмечены остановка кровообращения (1,2%), синкопальное состояние

Таблица 4

Анамнестические данные больных с ОКС с подъемами (П) ST

Показатель	Есть (%)	Нет (%)	Не известно (%)
Заболевания/состояния			
Инфаркт миокарда	30,1	66,3	3,7
Стенокардия	52,0	43,1	4,9
Хроническая сердечная недостаточность	20,3	71,6	8,1
Нарушение мозгового кровообращения	11,4	86,6	2,0
Периферический атеросклероз	12,2		
Хроническая почечная недостаточность	2,8		
Коронарные стенозы $\geq 50\%$	8,5	20,5	71,0
Чрезкожное коронарное вмешательство	5,7	93,5	0,8
Коронарное шунтирование	0,4	98,8	0,8
Факторы риска			
Артериальная гипертензия	80,5	17,1	2,4
Гиперхолестеринемия	23,1	19,4	58,5
Ранняя ИБС у ближайших родственников	21,2	34,2	44,6
Курение			
В настоящее время	30,9	56,9	3,3
Курили ранее	8,9		
Сахарный диабет	26,0	73,6	0,4
Диета	8,9	—	—
Таблетки	10,6	—	—
Инсулин	3,3	—	—
Вновь диагностированный	3,2	—	—

(0,8%), другие состояния (0,8%). Бессимптомным течение ОКС было у 0,4% включенных в регистр больных.

Данные о времени начала симптомов ОКС представлены для 99,6% больных. Медиана времени от начала симптомов до момента поступления в стационар (госпитализации) составила 4,33 часа (1й-3-й квартили распределения — 2,17-9,58).

Данные об основных гемодинамических показателях получены для 99,6% больных. Средние значения ЧСС, систолического и диастолического АД были соответственно $80,2 \pm 21,9$ уд/мин (минимум-максимум — 0-170), $130,7 \pm 32,8$ мм рт.ст. (минимум-максимум — 0-240), $79,6 \pm 18,6$ мм рт.ст. (минимум-максимум — 0-140).

Сведения о классе по Killip и данных ЭКГ при поступлении получены для всех больных. Класс Killip I был у 71,1%, класс II — у 15,0%, класс III — у 6,5%, а класс IV — у 7,4% больных.

На ЭКГ при поступлении у 85,8% больных основным ритмом был синусовый, а у 11,4% — мерцательная аритмия. У 6,5% больных имелаась полная блокада левой, у 2,8% — полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Подъем сегмента ST ≥ 1 мм в качестве основного изменения на ЭКГ при поступлении зарегистрирован у 90,7%, снижение сегмента ST ≥ 1 см — у 2,4%, отрицательный зубец T — у 0,8% больных. У 2,4% больных новых изменений ST-T на ЭКГ при поступлении не было («нормальная» ЭКГ).

Почти у половины больных с ОКС П ST (47,9%) изменения на ЭКГ локализовались в «передних» отведениях (V1-V4).

Хотя бы однократное определение хотя бы одного из маркеров некроза миокарда (тропонины T и I, масса или активность МВ-КФК) выполнено у 86,2% больных. Тропонин T был определен у 10,6%, тропонин I — у 16,3%, масса МВ-КФК — у 34,6%, активность МВ-КФК — у 69,9% больных.

Среднее значение уровня общего холестерина, ближайшего к госпитализации (известно для 82,1% больных) составило $5,7 \pm 1,3$ (минимум-максимум — 2,9-10,4) ммоль/л. Среднее значение уровня креатинина при поступлении (получено для 97,2% больных) — $108,2 \pm 39,5$ (минимум-максимум — 47,0-371,0) мкмоль/л. Среднее значение уровня глюкозы при поступлении (получено для 98,0% больных) — $8,8 \pm 4,2$ (минимум-максимум — 3,6-30,0) ммоль/л. Среднее значение уровня гемоглобина при поступлении (получено для 98,4% больных) — $137,3 \pm 20,6$ (минимум-максимум — 80,0-193,0) г/л.

Лечение в стационаре

Первичная реперфузионная терапия

Первичная реперфузионная терапия (фибринолизис или инвазивное коронарное вмешательство) применена немногим более чем у половины больных (у 127 или 51,6%). Из них тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена у 79 (62,2%), а первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [без введения тромболитика] — у 46 (36,2%) больных. У двух больных ЧКВ было обозначено как первичное, несмотря на то, что в ближайшее время от него проводилась ТЛТ.

ТЛТ была начата догоспитальном этапе у 10 больных (4,1% от всех больных с ОКС П ST и 12,7% от больных, получивших ТЛТ). При поступлении в стационар медиана времени от момента госпитализации до начала ТЛТ составила 0,33 часа (межквартильный диапазон — 0,17-0,53). Препаратом, которым проводилась ТЛТ, в большинстве случаев была стрептокиназа — 52 больных (65,8%). Препарат тканевого активатора плазминогена получили 19 (24,1%), другой препарат для ТЛТ — 6 больных (7,6%). Для двух больных (2,5%) препарат, которым проводилась ТЛТ, не был указан.

Медиана времени от момента госпитализации до начала ЧКВ составила 1,5 часа (1й-3й квартили распределения — 0,83-4,08). ЧКВ после начальной ТЛТ выполнено у 10 больных (4,1% от всех больных с ОКС П ST), так называемое «ЧКВ спасения» после неуспешной ТЛТ — у 7 больных (2,8%). При этом у трёх из них, хотя ЧКВ обозначена как «спасительная», указаний на введение фибринолитика нет.

Антитромбоцитарные препараты

Более, чем половине больных с ОКС П ST (56,1%) еще догоспитально был дан аспирин. Из них две трети (66,7%) получили аспирин в рекомендуемой нагрузочной дозе (160-135 мг). В первые 24 часа стационарного лечения аспирин получили 93,5% больных, а за все время госпитализации аспирин применен у 93,9% больных. Клопидогрель в стационаре получили 44,9% больных с ОКС П ST, из них 20,9% без нагрузочной дозы, 69,1% — с нагрузочной дозой 300 мг,

Таблица 5

Частота лечения парентеральными антикоагулянтами больных ОКС с подъемами (П) ST, получавших разные виды первичной реперфузионной терапии (в %)

Показатели	Все больные с ОКС П ST	ТЛТ стрептокиназой	ТЛТ t-PA	ЧКВ	Без ТЛТ и ЧКВ
Не вводились	5,3	11,6	0	4,3	3,4
НФГ	78,9	71,2	84,2	71,0	86,2
Эноксапарин	13,0	11,5	15,8	21,7	7,8
Другой НМГ	0,4	1,9	0	0	0
Фондапаринукс	1,6	1,9	0	2,9	1,7
НМГ+НФГ	0,8	1,9	0	0	0,9

10,0% — с нагрузочной дозой 600 мг. Тиклопидин в стационаре получали 2,0% больных.

Ни один больной не получил препараты из группы блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa.

Парентеральные антикоагулянты

Данные о лечении парентеральными антикоагулянтами больных с ОКС П ST, представлены в таблице 5. У большинства больных антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином (НФГ), а среди низкомолекулярных гепаринов (НМГ) чаще использовался эноксапарин.

Лишь половина больных, которым догоспитально был введен фибринолитический препарат (5 из 10), получили парентеральный антикоагулянт на догоспитальном этапе. При этом, из 5 больных, которым до поступления в стационар вводили препарат из группы тканевого активатора плазминогена, лишь одному (20%) в это же время был введен антикоагулянт.

Применение других препаратов.

Данные о применении β-блокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков, нитратов и некоторых

Таблица 6

Частота использования различных препаратов у больных с ОКС с подъемами (П) ST во время госпитализации (в % от всех больных с ОКС П ST)

Препарат	Частота использования (%)
β-блокаторы, внутривенно	3,3
β-блокаторы внутрь	85,0
Ингибиторы АПФ	86,2
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	2,4
Диуретики	46,7
Инотропные препараты	19,9
Нитраты	71,1
Блокаторы кальциевых каналов	20,3
Антагонисты альдостерона	16,7

других препаратов у больных с ОКС П ST представлены в таблице 6.

Исходы лечения

Среднее время пребывания больных с ОКС П ST в стационаре — 13,9±8,1 (максимум — 48) дней.

Признаки сердечной недостаточности (СН) в стационаре отмечены у 66,5% больных (умеренная СН — у 48,1%, отёк лёгких — у 4,5%, кардиогенный шок — у 13,9% больных). Острое нарушение мозгового кровообращения произошло у 1,6%, остановка кровообращения с успешным оживлением — у 4,1% больных. У 3,2% больных лечение осложнилось развитием кровотечения. При этом серьёзное кровотечение (внутричерепное, в забрюшинное пространство) произошло у 0,8% больных. Механические повреждения миокарда отмечены у 3,6% больных (разрыв свободной стенки левого желудочка — у 2,0%, острая митральная регургитация — у 1,6%). Рецидив острого ИМ произошёл у 8,6% больных.

Умерло за время госпитализации 16,7% больных.

Таблица 7

Частота назначения различных препаратов больным с ОКС П ST при выписке из стационара (в %)

Препарат	Частота назначения (%)
Аспирин	90,0
Тиклопидин	1,0
Клопидогрель	40,0
Варфарин	2,4
β-блокаторы	94,7
Ингибиторы АПФ	86,0
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	3,8
Статины	85,6
Нитраты	44,0
Диуретики	36,4
Антагонисты альдостерона	13,9
Блокаторы кальциевых каналов	19,6

У 82,1% больных с ОКС П ST к окончанию госпитализации в качестве диагноза значился «острый ИМ с зубцом Q», у 13,4% — «острый ИМ без зубца Q», у 3,3% — «нестабильная стенокардия», у 0,4% — «стабильная стенокардия», и ещё у 0,4% — «несердечное заболевание».

Лечение, прописанное при выписке из стационара

Частоты назначения различных препаратов при выписке из стационара представлены в таблице 7.

Больные с ОКС без подъёмов сегмента ST

Анамнез

Всего включено 550 больных с рабочим диагнозом «ОКС без подъёмов ST» (69,1% от всех больных с ОКС). Среди них 74% мужчин и 26% женщин (в сравнении с больными с ОКС П ST; $p=0,15$). Средний возраст (данные предоставлены для 86,5% больных) — $64,5 \pm 11,7$, минимальный 35 лет, максимальный — 93 года. Достоверных отличий по возрасту от с больных с ОКС П ST не было ($p=0,55$).

В инвазивных центрах включено 46,2% больных с ОКС БП ST (что достоверно меньше, чем 65,4% среди больных с ОКС П ST; $p<0,001$).

Таблица 8

Анамнестические данные больных с ОКС без подъёмов (БП) ST и с подъёмами (П) ST

Показатель	ОКС БП ST	ОКС П ST	p
Заболевания/состояния (%)			
Инфаркт миокарда	42,4	30,1	<0,001
Стенокардия	70,5	52,0	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность	37,5	20,3	<0,001
Нарушение мозгового кровообращения	10,7	11,4	0,78
Периферический атеросклероз	12,2	12,2	1,00
Хроническая почечная недостаточность	2,9	2,8	0,96
Коронарные стенозы $\geq 50\%$	9,3	8,5	0,74
Чрезкожное коронарное вмешательство	6,2	5,7	0,79
Коронарное шунтирование	2,4	0,4	0,052
Факторы риска			
Артериальная гипертензия	87,5	80,5	0,01
Гиперхолестеринемия	24,4	23,1	0,72
ИБС у ближайших родстве	19,6	24,8	0,10
Курят на момент госпитализации	26,0	30,9	0,15
Сахарный диабет	14,6	26,0	<0,001
Сахарный диабет, леченый инсулином	2,2	3,3	0,37

Основные анамнестические данные больных с ОКС БП ST предоставлены в таблице 8. Больные с ОКС БП ST чаще в анамнезе имели перенесенный ИМ, стенокардию, хроническую СН и артериальную гипертензию, но реже, чем больные с ОКС П ST, болели сахарным диабетом.

В таблице 3 представлены данные о регулярном догоспитальном медикаментозном лечении у больные с ОКС БП ST, и сравнении их по этим показателям с больными с ОКС П ST, включёнными в РЕКОРД.

Данные при поступлении

Боль в груди была основным проявлением ОКС БП ST у 88,7% больных (в сравнении с ОКС П ST $p=0,52$). У 6,2% больных ведущим симптомом была одышка, у 2,5% — слабость, у 0,4% — синко-

пальное состояние, у 0,2% — остановка кровообращения, а у 1,5% больных — иные жалобы. Достоверных различий при сравнении симптомов ОКС у больных с подъемами и без подъемов ST не выявлено.

Медиана времени от начала симптомов до госпитализации у больных с ОКС БП ST (данные получены для 99,5% больных) составила 7,42 часа (1й-3й квартили распределения 3,00-23,75). Это значение более, чем на 3 часа превышает таковое для больных с ОКС П ST ($p<0,001$).

Сведения о классе по Killip получены для 99,5% больных. Класс I был у 85,2%, II — у 11,5%, III — у 2,9%, IV — у 0,4% больных. Среди больных с ОКС БП ST было достоверно меньше ($p<0,001$) больных с классом Killip III и IV, по сравнению с больными с ОКС П ST.

На исходной ЭКГ у 89,1% больных зафиксирован синусовый ритм, а у 9,5% больных — мерцательная аритмия (в сравнении с больными ОКС П ST, $p=0,2$). Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса отмечено у 4,7% больных, а блокады правой ножки — у 4,4% больных.

Наличие снижений сегмента ST ≥ 1 мВ на ЭКГ при поступлении отмечено у 29,5% больных. У 23,6% больных основным изменением был отрицательный зубец T, у 6,4% — подъем сегмента ST, у 8,7% — другие изменения. Какие-либо изменения конечной части желудочкового комплекса отсутствовали («нормальная» ЭКГ) почти у каждого третьего больного с ОКС БП ST (30,9%).

Определение любого из маркеров некроза миокарда (тропонины T и I, масса или активность МВ-КФК) как минимум один раз выполнено в стационарах у 77,1% больных. Соответственно, у 22,9% больных маркеры некроза миокарда вообще не определяли. Определение тропонина T проводилось у 27,5%, тропонина I — у 16,0% больных.

Средние значения при первом определении уровней общего холестерина, креатинина и гемоглобина (данные получены более, чем для 89% больных) составили соответственно $5,5 \pm 1,4$ ммоль/л, $104,8 \pm 58,9$ мкмоль/л и $136,8 \pm 19,3$ г/л (по всем показателям различие с больными с ОКС П ST недостоверно, $p>0,05$). Среднее значение уровня глюкозы при поступлении $6,4 \pm 2,6$

Таблица 9

Частота применения (в %) различных парентеральных антикоагулянтов у больных с ОКС без подъемов (БП) ST в сравнении с больными ОКС с подъемами (П) ST

Показатели	У больных с ОКС БП ST	У больных с ОКС П ST	p
Не вводились	15,1	5,3	Все >0,05
НФГ	73,3	78,9	
Эноксапарин	8,9	13,0	
Другой НМГ	1,3	0,4	
Фондапаринукс	0,5	1,6	
НМГ+НФГ	0,5	0,8	

ммоль/л (у больных с ОКС П ST — $8,8 \pm 4,2$ ммоль/л; $p<0,001$).

Лечение в стационаре

Антитромбоцитарные препараты

Первую дозу аспирина на догоспитальном этапе получили 33,5% больных. Из них только около 2/3 больных (64,3%) получили аспирин в рекомендуемой дозе 160-325 мг. В первые 24 часа стационарного лечения аспирин был дан 91,1% больных, за всё время госпитализации его получали 92,9% больных с ОКС БП ST.

Клопидогрель в стационаре получали 27,6% больных, из них нагрузочная доза клопидогреля 300-600 мг была применена у 70,4% больных.

Тиклопидин в стационаре получали 1,5% больных, а блокаторы IIb/IIIa рецепторов (абцик-симаб) получили 0,5% больных с ОКС БП ST.

Парентеральные антикоагулянты

Парентеральные антикоагулянты в стационаре получали 84,9% больных. Подробные данные об антикоагулянтной терапии у этой группы больных, представлены в таблице 9.

Данные о месте начала введения парентеральных антикоагулянтов получены для 86% больных. Почти половине больных антикоагулянты начали вводить в отделении интенсивной терапии — 48,2%. Догоспитально антикоагулянты получили 17,5% больных. Для 18,6% больных местом, где им стали вводить парентеральные

Таблица 10

Частота использования различных препаратов у больных с ОКС без подъемов (БП) во время госпитализации (в % от всех больных с ОКС БП ST)

Препарат	Частота использования (%)
β-блокаторы, внутривенно	1,3
β-блокаторы перорально	89,1
Ингибиторы АПФ	83,6
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	2,9
Диуретики	45,5
Нитраты	73,3
Блокаторы кальциевых каналов	30,5
Антагонисты альдостерона	14,0

антикоагулянты, была общая палата (при этом, каждый пятый больной из тех, что получали НФГ — 22,4% — начал его получать в общей палате, то есть, не внутривенно капельно, как того требуют современные рекомендации).

Применение других препаратов

Данные о медикаментозном лечении в стационаре представлены в **таблице 10**. При сравнении частоты использования различных препаратов с больными с ОКС П ST достоверных различий ($p > 0,05$) не выявлено для всех групп препаратов, кроме блокаторов кальциевых каналов. Их принимали 20,3% больных с ОКС П ST и 30,5% больных с ОКС БП ST ($p = 0,003$).

Инвазивное лечение

Данные о проведении инвазивного лечения при ОКС БП ST получены для 96,4% больных. Большая часть больных с ОКС БП ST (79,6%) получали консервативное лечение. Экстренная процедура чрескожной реваскуляризации (в первые 2 часа госпитализации) выполнена у 0,9% больных, срочная (в первые 72 часа) — у 6,9% больных. В более отдалённые сроки инвазивное коронарное вмешательство проведено у 3,6%. Операции коронарного шунтирования во время госпитализации, связанной с ОКС БП ST, подвергнуты 5,8% больных.

Исходы лечения

Средняя длительность госпитализации при ОКС БП ST — $12,4 \pm 6,3$ дней (максимум — 50 дней). У 2,4% больных течение болезни осложнилось развитием отёка лёгких, а у 1,3% — кардиогенного шока. Острое нарушение мозгового кровообращения развилось в стационаре у 0,7%, а остановка кровообращения с успешной реанимацией — у 0,5% больных. Симптомы кровотечения отмечались у 1,3% больных с ОКС БП ST (крупное — у 0,7%, минимальное — у 0,6%).

Инфаркт миокарда в стационаре, осложнивший течение ОКС БП ST, произошёл у 2,4% больных. Умерли за время госпитализации 2,7% больных.

Окончательный («выписной») диагноз у 10,4% больных сформулирован как «острый ИМ с зубцом Q», у 21,6% — «острый ИМ без зубца Q», у 51,1% — «нестабильная стенокардия», у 8,2% — «стабильная стенокардия», у 8,6% — «несердечное заболевание».

Лечение, прописанное при выписке из стационара

Частота назначения различных препаратов при выписке из стационара у больных с ОКС БП ST представлена в **таблице 11**.

Основные результаты лечения больных, включенных в РЕКОРД

Неблагоприятные события в стационаре

Неблагоприятные события, произошедшие во время госпитализации представлены в **таблице 12**.

Внутригоспитальная смертность от инфаркта миокарда

«Инфаркт миокарда» в качестве окончательного диагноза был определён у 410 больных, включенных в регистр РЕКОРД (51,5%). Из них за время пребывания в стационаре умерло 54 человека. Таким образом, внутригоспитальная смертность от инфаркта миокарда среди больных в регистре РЕКОРД составил 13,2%.

Таблица 11

Частота назначения различных препаратов больным с ОКС без подъемов (БП) при выписке из стационара (в %)

Препарат	Частота назначения (%)
Аспирин	84,9
Тиклопидин	1,3
Клопидогрель	18,0
Варфарин	3,5
β-блокаторы	84,7
Ингибиторы АПФ	76,7
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	4,2
Статины	62,7
Нитраты	48,0
Диуретики	33,3
Антагонисты альдостерона	11,3
Блокаторы кальциевых каналов	27,6

Таблица 12

Неблагоприятные события в стационаре (в %)

События в стационаре	ОКС П ST	ОКС БП ST
Смерть	16,7%	2,7%
Механические повреждения миокарда		
Разрыв свободной стенки	2,0%	
Острая митральная регургитация	1,6%	
Новый ИМ	8,6%	2,4%
Отек лёгких	4,5%	2,4%
Кардиогенный шок	13,9%	1,3%
ОНМК	1,6%	0,7%
Остановка кровообращения	4,1%	0,5%
Кровотечение		
Малое	2,4%	0,6%
Большое	0,8%	0,7%

Исходы в зависимости от оценки риска по шкале GRACE

В качестве одного из наиболее точных прогностических индексов при ОКС используется прогностический индекс GRACE. Мы оценивали этот индекс у больных, включенных в регистр

РЕКОРД, как для проверки возможности использовать этот индекс у группы российский больных с ОКС, так и для косвенной оценки репрезентативности нашего регистра.

Прогностический индекс GRACE учитывает следующие показатели: возраст больных, выраженность сердечной недостаточности при поступлении (класс Killip), ЧСС и систолическое АД при поступлении, уровень креатинина, наличие повышения уровня биомаркеров некроза миокарда, наличие смещений сегмента ST на ЭКГ, а также факт остановки кровообращения в момент поступления. Индекс оценивается как в баллах, так и в долях вероятности наступления неблагоприятного события — смерти за время госпитализации или совокупности смертельного исхода и ИМ в стационаре.

По представленным данным оценить индекс GRACE оказалось возможным у 88,6% больных с ОКС П ST и у 85,8% больных с ОКС БП ST.

На рис. 1 представлена зависимость смертельного исхода в стационаре от величины индекса GRACE, оцененного в процентах. Можно видеть, что риск внутригоспитальной смерти был достоверно существенно более высоким в группе больных с высоким значением индекса GRACE (>10%).

Группа больных наиболее высокого риска внутригоспитальной смерти (индекс GRACE >10%) среди больных с ОКС П ST составила 18,7%, а среди больных с ОКС БП ST — 3,1%. Доля смертельных исходов среди этих больных высокого риска была более чем в 5 раз выше, чем у всех больных в целом (50,0% для больных с ОКС П ST и 17,6% для больных с ОКС БП ST).

Обсуждение

Организация регистра

Регистр РЕКОРД — во многом адаптация регистра ОКС, проводимого Европейским Кардиологическим Обществом. В нем использована документация Европейского регистра, подвергнутая только незначительной адаптации.

РЕКОРД состоялся в первую очередь благодаря Интернету и как интернет-проект. Привлечение центров для участия в регистре с помощью

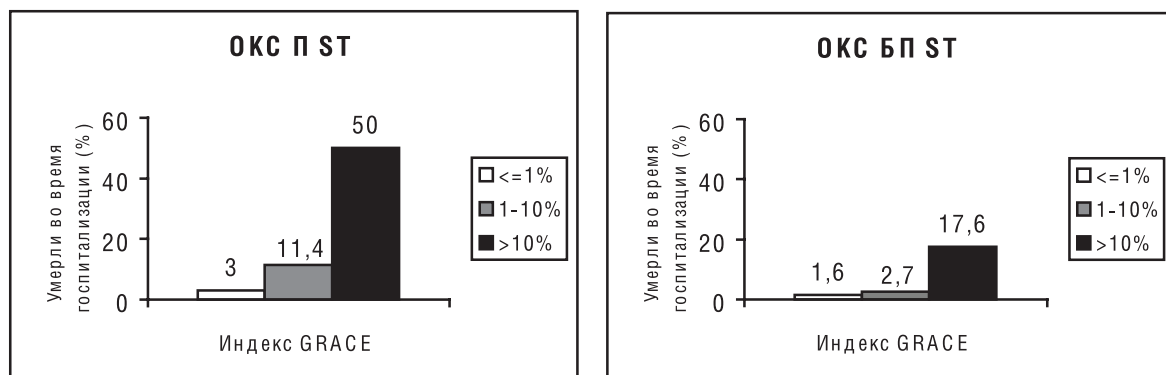


Рис. 1. Смерти во время госпитализации в зависимости от величины индекса GRACE у больных ОКС П ST и ОКС БП ST

сети Интернет можно считать новшеством для России. Однако для дальнейшего функционирования регистра on-line связь с лабораторией клинической кардиологии НИФХМ не требовалась и достаточным было наличие электронной почты. Таким образом, наличие постоянного доступа в Интернет не было лимитирующим фактором для участия в регистре.

Большие регистрационные программы осуществляются крупными организациями государственного или межгосударственного уровня, международными и национальными медицинскими обществами, а также различными коммерческими структурами. Регистр РЕКОРД является результатом объединения усилий работников «низового звена» без поддержки административных структур или финансовых усилий спонсоров. Кроме определенных достоинств такого типа организация имеет и существенные недостатки. В частности, отсутствие материальной заинтересованности, безусловно, является фактором, ограничивающим число желающих принять участие в деле, требующем очень больших усилий и затрат времени. Кроме того, организация проекта «снизу» лишает какого-либо стимула к предоставлению информации администрацию лечебных учреждений*.

Основным недостатком регистра РЕКОРД можно считать его ограниченность, то есть небольшое число учреждений-участников. Одна-

ко этот недостаток был присущ многим первым регистрам ОКС. Только в последнее время были организованы мощные общегосударственные или межнациональные регистры в США, в Европе. Еще совсем недавно положение было иным. Так во втором регистре ОКС Европейского общества кардиологов (EHS-ACS-II) приняли участие 157 стационаров, при этом было всего 4 страны (Израиль, Италия, Нидерланды, Польша), в которых число больниц-участников было более 10. При этом среднее число включенных больных в этих странах (а включение в EHS-ACS-II проходило по тому же принципу, что и в РЕКОРД, по 50 последовательных больных) было около 600, а в каждом из активных центров в этих странах в среднем включалось по 36,2 больных. В регистре РЕКОРД приняли участие 18 стационаров, было набрано 796 больных, что в среднем составляет 44,2 больных в каждом центре. То есть активность набора больных в регистре РЕКОРД была даже выше, чем в регистре EHS-ACS-II, а распространенность регистра внутри страны можно даже считать высокой.

Центры, участвующие в регистре, достаточно неоднородны. Представлены почти в равной мере инвазивные и неинвазивные учреждения, специализированные стационары и обычные городские больницы широкого профиля. Правда, в число участников не попали больницы районного уровня и стационары небольших городов (10-100 тысяч жителей). Однако мало вероятно, что включение этих учреждений улучшило бы результаты регистра.

* Надо с благодарностью отметить, что руководство стационаров - участников регистра не только не воспрепятствовало его проведению, но часто способствовало ему.

Результаты регистра

Данные, полученные в ходе регистра РЕКОРД, позволяют охарактеризовать контингент больных, поступающих с ОКС в различные российские стационары. В настоящей публикации результаты представлены отдельно для ОКС с подъемами и без подъемов ST. Это сделано потому, что при общей сути патологических процессов, проходящих при этих типах ОКС, их лечение довольно сильно различается, а главное, значительно различается степень тяжести больных, риски неблагоприятных событий и исходы заболевания.

Анализируя данные анамнеза и данные, полученные при поступлении в стационар, наиболее значимым результатом регистра РЕКОРД можно считать то, что среди российских больных, госпитализируемых с ОКС БП ST, относительно много больных низкого риска. Так, эти больные относительно молоды. Их возраст в среднем мало отличается от возраста больных с ОКС П ST, хотя как правило он выше. При сравнении с больными с ОКС БП ST в регистре ACS-Registry Европейского общества кардиологов, больные в регистре РЕКОРД также заметно моложе (64,5 против 69,1 года). Среди российских больных с ОКС БП ST было относительно мало тех, у кого на ЭКГ при поступлении в стационар были снижения сегмента (30,9%), и при оценке риска по шкале GRACE у очень незначительной доли больных риск внутригоспитальной смерти был выше 10% (у 3,3% больных).

Вместе с тем, показатель смертности за время госпитализации среди больных с ОКС БП ST в регистре РЕКОРД — 2,7%, и это незначительно отличается от этого показателя в других регистрах — 2,6% в ACS-Registry, 3,5% — в EHS-ACS-II (это показатель смертности за 30 дней). То есть, хотя риск смертельных осложнений в нашей группе больных очевидно был низким, показатель смертности не отличался от больных из других групп.

Очень высокой смертностью за время госпитализации была среди больных с ОКС П ST.

В качестве общей проблемы обоих типов ОКС можно выделить длительное время, проходящее с момента возникновения симптомов до поступления в стационар. Это могло быть связано как

с отсроченным обращением за медицинской помощью, так и с длительной доставкой больных в стационар. Какой именно механизм в большей степени определяет эту задержку, по результатам регистра не ясно. Но несомненно, что максимальное воздействие, которое нужно оказывать для ускорения госпитализации больных, это совершенствование работы «Скорой помощи» (например, отказ от правила, когда линейная бригада при установлении у больного инфаркта вызывает для транспортировки специализированную бригаду).

Ещё одна серьёзная проблема, выявленная регистром РЕКОРД, — низкая частота проведения первичной реперфузионной терапии (ПРТ) при ОКС П ST (ТЛТ или первичная ЧКВ). Этот вид лечения является определяющим и значительно влияет на прогноз. Вместе с тем, лишь у половины больных с ОКС П ST из регистра РЕКОРД была выполнена ПРТ. Если сравнить этот показатель с другими регистрами, то в EHS-ACS-II (2006 год) ПРТ была проведена у 61% больных, а в ACS-Registry — почти у 78%. При этом надо отметить низкую инвазивную активность как при ОКС П ST (всего у 18,7% выполнено первичное ЧКВ, при том, что больше половины больных с ОКС П ST поступали в инвазивные стационары), так и при ОКС БП ST (ЧКВ в первые 3 суток после ОКС выполнена у 7,8% больных).

Отсутствие в стационаре любого фибринолитического препарата стало одной из наиболее серьёзных причин невыполнения ТЛТ при ОКС П ST.

Можно отметить ещё одну закономерность для больных, включенных в регистр РЕКОРД — не очень большая частота использования антиагрегантов. Догоспитально аспирин получили чуть больше половины больных с ОКС П ST и около трети больных с ОКС БП ST. Менее половины больных получали клопидогрель, и единицы — блокаторы ГП IIb/IIIa.

Вероятно, все же недостаточно часто больные с ОКС БП ST из нашего регистра получали в стационаре и гепарины (85% при ОКС БП ST). Следует также отметить, что наиболее часто использовался НФГ, правильное применение которого сложно, и, к сожалению, на практике

редко осуществимо. Доля же НМГ, в частности наиболее изученного и рекомендуемого международными документами эноксапарина, была очень малой. Что касается фондапаринукса, то регистр проводился до того, как он стал реально доступен в России.

Возможно, подобное недостаточно активное антитромбоцитарное и антикоагулянтное лечение, с одной стороны, предопределило довольно высокие показатели внутригоспитальной смертности среди больных в регистре РЕКОРД (особенно среди больных с ОКС П ST), а с другой, может объяснить небольшую частоту кровотечений, случившихся в стационаре.

Внутрибольничная смертность (летальность) считается ключевым показателем, характеризующим качество лечения больных с ОКС. В регистре РЕКОРД доля умерших в больнице из тех, кто поступал с ОКС П ST была 16,7%, а внутригоспитальная смертность от ИМ составила 13,2%. Этот показатель является довольно высоким, особенно при сравнении с данными, полученными в крупных международных регистрах. Так внутригоспитальная смертность при ОКС П ST в регистре EHS-Registry составила (по данным на 6 октября 2008) 7,5%, в регистре GRACE — 8%, в регистре CRUSADE — 6%.

Если сравнивать данные нашего регистра с некоторыми официальными статистическими данными, то показатель внутригоспитальной смертности в РЕКОРД нельзя признать неожиданным. Так, например, по данным Департамента здравоохранения г. Москвы смертность от ИМ в московских стационарах за 2006 год составила 15,4% (минимум 3,1% — максимум 24,4%). Согласно данным Госкомстата России [Харченко В.И., Каторина Е.П., Корякин М.В. и соавт. «Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации». Российский Кардиологический журнал №2, 2005], госпитальная смертность при ИМ в 1985 году составила 18,5%, в 1990 — 17,4%, в 1995 — 16,5%, в 2000 — 15,5%. То есть, аналогичный показатель, полученный в регистре РЕКОРД в целом укладывается в общероссийскую ста-

тистику и согласуется с имеющейся тенденцией в его изменении. Это может косвенно свидетельствовать о том, что результаты регистра РЕКОРД являются хотя и довольно ограниченными, но весьма репрезентативными и по ключевому показателю соответствуют генеральной совокупности больных.

Различие по показателю смертности при ОКС, между данными регистра РЕКОРД, и данными международных регистров, по-видимому, и является свидетельством необходимости срочных мер, важное место среди которых должно занять устранение выявленного несоответствия между лечением больных в Российских стационарах и рекомендациями международных и Российских групп экспертов.

При всей значимости внутригоспитальной смертности важными являются исходы отдаленного наблюдения. На них может сказаться неадекватное лечение в периоде госпитализации в связи с развитием ОКС. В регистре РЕКОРД предусмотрен учет основных исходов заболевания в течение 1 года. Остается надеяться, что у участников хватит мотивации и энтузиазма для выполнения этой задачи.

Выводы

1. Впервые по инициативе и силами самих врачей организован и проведен независимый российский регистр острых коронарных синдромов.
2. Несмотря на ограниченность (относительно небольшое число учреждений и включенных больных), регистр ОКС РЕКОРД по ряду признаков можно считать репрезентативным.
3. Частота первичных реперфузионных вмешательств (ТЛТ, ЧКВ) у больных ОКС П ST, поступавших в российские стационары и включенных в регистр, была низкой.
4. У больных ОКС БП ST поступавших в российские стационары и включенных в регистр, очевидно, недостаточно часто применялись парентеральные антикоагулянты. У них редко использовались низкомолекулярные гепарины.

5. У больным ОКС, включенных в регистр, редко применялся клопидогрель.
6. Между началом симптомов и временем поступления в стационар проходило очень много времени, что очень важно, особенно при ОКС П ST.
7. Хотя довольно большая доля больных в регистре РЕКОРД поступала в стационары с возможностью проведения инвазивных коронарных процедур, частота использования этого вида лечения, особенно при

ОКС БП ST, очень невелика.

8. У больным ОКС, включенных в регистр, были высокими показатели внутригоспитальной смертности (при ОКС БП ST — с учетом расчетного риска неблагоприятных исходов). При ОКС П ST они соответствуют официальной российской статистике, но не менее, чем 2 раза выше, чем аналогичные показатели, полученные в крупных международных регистрах ОКС.

Приложение.

Участники регистра РЕКОРД

АЛЬМЕТЬЕВСК:

Бацигов Х.А., Ишмуратова З.Ш., Гатауллин М.М., Тагирова Д.Р.

БЕЛГОРОД:

Константинов С.Л., Плетнёв С.Ю., Перуцкий Д.Н., Куприянова М.Н., Трифонова В.С.

ВОРОНЕЖ:

Шевченко И.И., Красова Е.Е., Исламов Р.Р., Лихобицкая М.В., Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Шаповалова М.М.

ЕКАТЕРИНБУРГ:

Козлов С.В., Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Новосельцев С.Л., Горбенко П.И.

ИВАНОВО:

Лебедева Л.В., Мишина И.Е., Мазанко О.Е., Довгалюк Ю.В., Березин М.В.

КЕМЕРОВО:

Барбараш О.Л., Тарасов Н.И., Берне С.А., Коваленко О.В., Херасков В.Ю.

КОСТРОМА:

Строков А.А., Пришвина Н.В., Рыбалкин В.А.

КРАСНОДАР:

Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К.

МОСКВА:

Линчак Р.М., Марчак Д.И., Карташева Е.Д., Лебедева А.Ю., Арефьев М.Н., Матюшков Н.С., Аверков О.В., Эрлих А.Д., Харченко С.М., Данько Ю.А., Грацианский Н.А.

ОДИНЦОВО:

Карпалов В.Т., Ярош В.Б., Бубнов А.Р.

ПЕРМЬ:

Гусев О.Л., Цепелев В.В., Дорофеев В.А., Малкин М.В., Гладков С.В., Лапин О.М., Калашников И.В., Бурдина Е.В.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ:

Бурак Т.Я., Архаров И.В.

ТВЕРЬ:

Алексеев Д.В., Разыграев Р.А., Костюк Т.А.

ТОМСК:

Марков В.А., Лишманов А.Ю., Оюнаров Э.О., Максимов А.И., Бурыхина М.А.

Лечение больных острым коронарным синдромом с подъемом ST в стационарах имеющих и не имеющих возможности выполнения чрекожных коронарных вмешательств (данные регистра «РЕКОРД»)

А.Д.Эрлих, Н.А.Грацианский и участники регистра РЕКОРД*

Лаборатория клинической кардиологии НИИ ФХМ и учреждения - участники РЕКОРД

В России во все большем числе лечебных учреждений появляются возможности для выполнения чрекожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Во многих учреждениях, имеющих эти возможности, выполняются экстренные процедуры у больных острыми коронарными синдромами (ОКС), в частности первичные ЧКВ при ОКС с подъемами сегмента ST (PIST) на ЭКГ. Несколько таких учреждений (далее обозначаемых как «инвазивные» стационары или центры) приняли участие в регистре РЕКОРД. Из «инвазивных» стационаров 4 были больницами городского или муниципального подчинения, 2 – областного или краевого подчинения, 3 – стационарами на базе научно-исследовательских медицинских центров, 1 – стационаром ведомственного подчинения. Результаты сравнения лечения больных с ОКС PIST, госпитализированных в «инвазивные» и неинвазивные стационары кратко представлены в этом сообщении.

В РЕКОРД включено 246 больных с основным рабочим диагнозом при поступлении ОКС П ST. Из этих больных 161 (65,5%) включены в «инвазивных», 85 (34,5%) – в неинвазивных центрах. Сравнительная характеристика групп больных, включенных в инвазивных и неинвазивных центрах представлена в табл. 1.

Из табл 1 видно, что больные, включенные в «неинвазивных» центрах, имели достоверно более высокий риск неблагоприятных исходов по сравнению с теми, кто был включен в «инвазивных» центрах. «Худшими», хотя и недостоверно, были и такие характеристики группы госпитализированных в неинвазивные центры, как средний возраст, доля больных старше 75 лет, доля больных, ранее уже перенесших инфаркт миокарда.

* См. приложение к предшествующей статье.

Основные виды лечения больных с ОКС П ST в «инвазивных» и «неинвазивных» стационарах представлены в табл. 2. Больные, поступавшие в «инвазивные» центры чаще получали лечение, предписанное современными рекомендациями.

Таблица 1

Основные анамнестические и клинические характеристики больных, включенных в «инвазивных» и «неинвазивных» стационарах

	«Инва- зивные», n=161	«Неинва- зивные», n=85	p
Средний возраст (годы±ст.откл.)	63,9±12,7	67,1±12,7	0,08
Больные ≥ 75 лет (%)	19,9%	28,2%	0,1
Инфаркт в анамнезе	26,7%	36,5%	0,1
Сахарный диабет в анамнезе	22,4%	23,5%	0,8
Время от начала симптомов до госпитализации (ч)	4,3 (2,2-9,8)	4,1 (2,3-9,5)	0,6
Больные с классом Killip ≥ II при поступлении	26,1%	34,1%	0,2
Больные с повышенным значением индекса GRACE (≥150) при поступлении	39,1%	52,9%	0,04
Больные с повышенным значением индекса РЕКОРД (≥3) при поступлении	31,1%	44,7%	0,03

Таблица 2

Основные виды лечения и его результаты у больных, госпитализированных в «инвазивные» и «неинвазивные» стационары

	«Инвазивные», n=161	«Неинвазивные», n=85	p
Аспирин догоспитально	60,2%	48,2%	0,07
Аспирин в первые 24 час госпитализации	95,0%	90,6%	0,2
Аспирин в стационаре	94,4%	92,9%	0,65
Клопидогрель	58,4%	18,8%	<0,0001
Гепарины	95,7%	92,9%	0,4
НФГ	77,0%	84,7%	0,1
НМГ	17,4%	8,2%	0,036
Первичная реперфузионная терапия	60,9%	34,1%	<0,0001
ТЛТ	31,1%	34,1%	0,6
Первичная ЧКВ	30,4%	—	—
Время от госпитализации до ТЛТ	0,3 (0,2-0,6)	0,25 (0,2-0,4)	0,2
Смерти во время госпитализации (летальность)	14,3%	21,2%	0,2

За время госпитализации умерли в «инвазивных» стационарах 23 (14,3%), в «неинвазивных» — 18 (21,2%) больных, различие статистически не достоверно ($p=0,2$).

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В инвазивных центрах всего у 49 больных выполнено первичное ЧКВ — у 41/126 (32,5%) поступивших до 12 часов и 8/34 (23,5%), поступивших позже 12 часов от начала симптомов. За время госпитализации умерли 3/49 больных (6,1%) подвергнутых и 20/112 больных (18,9%) не подвергнутых первичному ЧКВ ($p=0,038$).

«Одинаковое» лечение в инвазивных и неинвазивных центрах. В «инвазивных» учреждениях, представивших данные в РЕКОРД, применение первичного ЧКВ как правило не было рутинным и большинство больных лечили без применения этой процедуры. Сравнение

основных анамнестических, клинических характеристик и лечения больных, получивших и не получивших первичное ЧКВ в «инвазивных» стационарах представлено в таблице 3.

Больные, не подвергнутые ЧКВ, были в среднем старше больных, подвергнутых этой процедуре. Выявлена также ощутимая разница между группами «с ЧКВ» и «без ЧКВ» по частоте применения клопидогреля с почти двукратным перевесом в группе «с ЧКВ». Кроме того, практически по всем остальным характеристикам показатели больных, не подвергнутых ЧКВ, были хуже, хотя и недостоверно.

Таблица 3

Анамнестические, клинические характеристики и лечение больных, которым было и которым не было проведено первичное ЧКВ в «инвазивных» стационарах

	С ЧКВ (n=49)	Без ЧКВ (n=112)	p
Средний возраст (годы±ст.откл.)	60,0±10,6	65,6±13,4	0,003
Больные ≥ 75 лет (%)	6,1%	25,9%	0,004
Инфаркт миокарда в анамнезе	20,4%	29,5	0,2
Время от начала симптомов до госпитализации (час)	4,25 (2,0-8,5)	4,3 (2,2-11,1)	0,4
Больные с классом Killip ≥ II при поступлении	20,4%	28,6%	0,3
Больные с повышенным значением индекса GRACE (≥150) при поступлении	28,6%	43,8%	0,07
Больные с повышенным значением индекса РЕКОРД (≥3) при поступлении	24,5%	33,9%	0,2
Лечение			
Аспирин догоспитально	61,2%	59,8%	0,9
Аспирин в первые 24 час госпитализации	95,9%	94,6%	0,7
Аспирин в стационаре	97,9%	92,9%	0,2
Клопидогрель	95,9%	42,0%	<0,0001

В таблице 4 представлено сопоставление групп больных, подвергнутых неинвазивному лечению в «инвазивных» и неинвазивных центрах. Практически все характеристики группы больных, леченных в инвазивных центрах без применения ЧКВ, были «лучше», чем в группе больных, леченных в неинвазивных центрах. Нельзя исключить, что именно это различие и обусловило несколько меньшую летальность в «инвазивных» учреждениях.

Заключение

Больные с ОКС П ST, госпитализированные в «инвазивные» стационары, участвовавшие в регистре РЕКОРД, получали более близкое к рекомендуемому современными руководствами лечение по сравнению с больными из «неинвазивных» стационаров. Летальность в группе больных, леченных с применением первичного ЧКВ была низкой. Однако нельзя исключить, что это, по крайней мере, отчасти объяснялось явной тенденцией к выполнению инвазивных процедур у больных с меньшим риском смерти.

Что касается группы больных, леченных в «инвазивных» стационарах без применения первичной ЧКВ, то летальность в ней была высокой, хотя и меньшей, чем в неинвазивных стационарах. Однако это также могло быть следствием тенденции к меньшему риску смерти у больных, госпитализированных в инвазивные учреждения.

Полученные данные не позволяют исключить, что в инвазивные (более крупные, имеющие лучшие возможности для лечения) учреждения вообще госпитализируются больные с меньшим риском смерти. Однако это является предположением, для подтверждения или опровержения которого требуется существенно больший материал и возможно, специально спланированное исследование.

Таблица 4

Сравнительная характеристика групп больных, леченных без применения ЧКВ в инвазивных центрах, и лечившихся в неинвазивных центрах.

	«Инвазивные» без ЧКВ (n=112)	«Неинвазив- ные» (n=85)
Средний возраст (годы±ст. откл.)	65,6±13,4	67,1±12,7
Больные ≥ 75 лет (%)	25,9%	28,2%
Инфаркт в анамнезе	29,5%	36,5%
Сахарный диабет в анамнезе	22,3%	23,5%
Время от начала симптомов до госпитализации (ч)	4,3 (2,2-11,1)	4,1 (2,3-9,5)
Больные с классом Killip ≥II при поступлении	28,6%	34,1%
Больные с повышенным значением индекса GRACE (≥150) при поступлении	43,8%	52,9%
Больные с повышенным значением индекса РЕКОРД (≥3) при поступлении	33,9%	44,7%
Лечение		
Аспирин догоспитально	59,8%	48,2%
Аспирин в первые 24 час госпитализации	94,6%	90,6%
Аспирин в стационаре	92,9%	92,9%
Клопидогрель	42,0%	18,8%
Гепарины	96,4%	92,9%
ТЛТ	42%	34,1%
Смерти во время госпитализации (летальность)	18,9%	21,2%

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Вопрос. Как вести больных, получающих варфарин в связи с наличием мерцательной аритмии, при развитии декомпенсации ХСН и снижении белковосинтетической функции печени?

Ответ. В таких случаях повышение МНО может быть связано не только с действием варфарина, так как при явлениях застоя в печени может снижаться синтез протромбина. Как правило, при явлениях декомпенсации мы переводим больных на парентеральные антикоагулянты, например, низкомолекулярные гепарины, в дозе, применяемой при лечении венозных тромбозов. В дальнейшем при достижении компенсации ХСН больного следует перевести на антагонисты витамина К по существующим правилам.

Вопрос. Каково Ваше мнение о целесообразности гирудотерапии у больных ХСН и мерцательной аритмией?

Ответ. Медицинские пиявки выделяют гирудин, который препятствует свёртыванию крови, однако, доказательств того, что с помощью гирудотерапии можно эффективно осуществлять профилактику тромбозов, нет. Кроме того, очевидно, о точном дозировании поступления антикоагулянта в организм речи здесь идти не может.

Вопрос. На какой срок нужно назначать варфарин после операции коронарного шунтирования?

Ответ. С точки зрения медицины доказательств, варфарин не улучшает исходов у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, и поэтому не является обязательным для данной категории больных. Исключением являются пациенты, имеющие иные показания к приёму антагонистов витамина К, такие как мерцательная аритмия, тромбоз полости левого желудочка, искусственный клапан сердца, венозные тромбозы, врождённые тромбофилии.

Вопрос. Ваше мнение относительно возможности отмены варфарина у больных фибрилляцией предсердий через 3 месяца после катетерной абляции в случае устойчивого сохранения синусового ритма?

Ответ. В случае успешной процедуры и уверенности в устранении фибрилляции предсердий, варфарин может быть отменён. Полагают, что это можно сделать через 3-4 месяца после вмешательства, так как за это время должен «зажить» участок эндокарда, подвергнутый радиочастотной абляции и устраниться угроза образования тромба в полости сердца.

Вопрос. Каковы особенности назначения гепаринов при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST на ЭКГ у больных, постоянно принимающих варфарин?

Ответ. Всё зависит от величины МНО. Гепарин можно назначить при значениях МНО 2,0-2,2, при этом варфарин следует отменить. Перед назначением гепаринов следует определить АЧТВ и количество тромбоцитов, а при назначении низкомолекулярных гепаринов — уровень креатинина.

Вопрос. Больной 54 лет, получает аспирин и клопидогрел в связи с установкой стента с лекарственным покрытием в течение 4-х месяцев. Дважды была макрогематурия. Ваша тактика?

Ответ. Прежде всего, искать источник кровотечения и при возможности его устранить. Исключить в течение года все возможные провоцирующие гематурию факторы (приём нестероидных противовоспалительных препаратов, алкоголя и пр.). Если этих мер недостаточно, гематурия рецидивирует и перед Вами стоит вопрос какой из двух антиагрегантов отменить, то сначала советуют отменить аспирин. Если и в данной ситуации кровотечения продолжаются

и угрожают жизни больного, придется отменить оба антиагреганта.

Вопрос. Больная 50 лет, протезирован митральный клапан протезом МИКС. МНО при суточной дозе варфарина 1,25 таблетки по 2,5 мг составляло 1,8-2,3. После присоединения к терапии амиодарона в насыщающей, а затем поддерживающей дозе 200 мг в день значения МНО в двух последовательных анализах выросли до 4,0. Нужно ли уменьшать дозу варфарина?

Ответ. Да, нужно. Амиодарон является ингибитором изофермента CYP2C9, который принимает участие в метаболизме варфарина, поэтому значения МНО могут увеличиваться на фоне их совместного приема. В данном случае необходимо подобрать дозу варфарина на фоне постоянного приёма амиодарона. Если в дальнейшем амиодарон будет отменён, дозу варфарина вновь придётся скорректировать в соответствии со значениями МНО.

Вопрос. Если у больного имеются показания к приёму варфарина (обширный передний инфаркт миокарда с формированием аневризмы и тромба в области верхушки), но при этом есть и артериальная гипертензия с цифрами АД 160-170/90-100 мм рт. ст. Опасно ли назначение варфарина при таких цифрах АД?

Ответ. Да, опасно. У такого пациента необходимо добиться снижения АД до 140-150/70-80 мм рт. ст. Как правило, это удаётся сделать при комбинации нескольких гипотензивных препаратов. После стабилизации АД можно назначить варфарин.

Вопрос. Является ли миома матки противопоказанием для назначения антагонистов витамина К?

Ответ. Всё зависит от риска кровотечения. Если его нет, то при наличии показаний антагонисты витамина К использовать можно, но перед назначением следует проконсультироваться с гинекологом в отношении возможного риска кровотечения.

Вопрос. Перед кардиоверсией мы применяем нефракционированный гепарин по 10 тысяч единиц подкожно дважды в день. Правильно ли это?

Ответ. Неправильно. Перед кардиоверсией, независимо от её способа, необходимо, во-первых, убедиться в отсутствии тромбов в полостях сердца с помощью чреспищеводного ультразвукового исследования сердца и создать адекватную антикоагуляцию, которая будет препятствовать тромбообразованию после восстановления ритма сердца. Это можно сделать и с помощью низкомолекулярных гепаринов, вводя их в дозе для лечения венозного тромбоза, и с помощью нефракционированного гепарина, но в этом случае необходимо контролировать АЧТВ, добиваясь его удлинения в 1,5-2,5 раза от верхней границы нормы для данной лаборатории.

Если нет возможности исключить наличие тромбов в полостях сердца и пароксизм фибрилляции предсердий длится более 48 часов или его длительность неизвестна, то пациента нужно готовить с помощью антагонистов витамина К не менее 3-х недель, поддерживая значения МНО в диапазоне 2,0-3,0.

Ответы подготовила
Панченко Е.П.