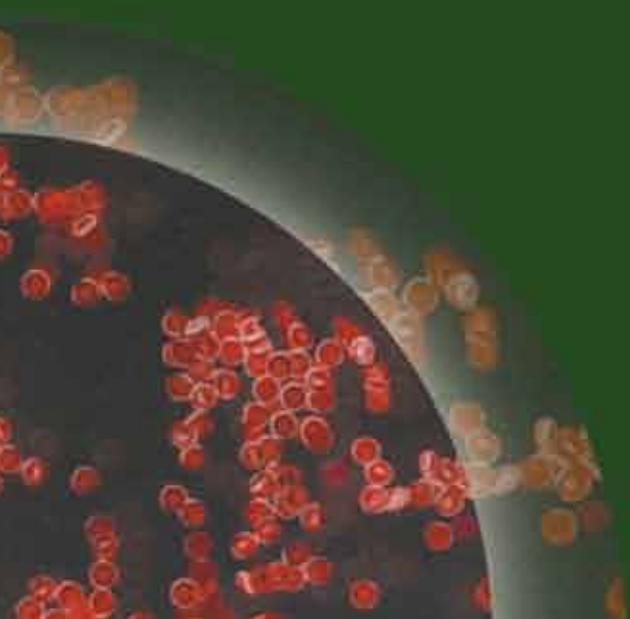


АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№2•ноябрь•2009

A circular inset in the bottom left corner shows a microscopic view of numerous red blood cells, appearing as small, reddish-orange discs with a darker center, set against a dark background.

АТЕРОТРОМБОЗ

специализированный медицинский журнал
№2 (3), ноябрь, 2009 г.

Учредители:

ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



НАЦИОНАЛЬНОЕ
ОБЩЕСТВО ПО
АТЕРО
ТРОМБОЗУ

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, верстка: 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: 16.10.2009 г.
Тираж: 3000 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»

ОБЗОРЫ

Применение антикоагулянтов при
сердечно-сосудистых заболеваниях
(часть 1)
(Т.В. Головачева, В.В. Скворцов,
К.Ю. Скворцов) 2

**СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Особенности антитромботического
лечения после стентирования коронарных
артерий у больных с мерцательной
аритмией, принимающих антагонисты
витамина К
(И.С. Явелов) 20

**РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ**

Венозный тромбоз и тромбоэмболия
легочной артерии: профилактика,
диагностика и лечение (часть 1)
(И.С. Явелов) 30

Антикоагулянтная терапия при остром
коронарном синдроме без подъема
сегмента ST
(А.В. Сыров, С.К. Зырянов,
Ю.Б. Белоусов) 48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Атеросклероз и ишемические нарушения
мозгового кровообращения
(З.А. Суслина, М.М. Танашиян,
О.В. Лагода) 60

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Эхо атероскол 68

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ЧАСТЬ 1)

Т.В. Головачева, В.В. Скворцов, К.Ю. Скворцов

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава»

Гемостаз

При повреждении сосуда место его разрыва должно быть закрыто как можно скорее для предотвращения потери крови. В месте повреждения происходит формирование непроницаемого сгустка из тромбоцитов и фибрина. Однако, для предотвращения системного тромбообразования необходимо лишь локальная активация тромбоцитов и механизмов коагуляции. После ликвидации проблемы тромб подвергается растворению посредством протеиназных реакций, фибринолиза, которые также предотвращают поврежденный сосуд от окклюзии. Существует шаткое равновесие между системами гемостаза (коагуляции) и фибринолиза, нарушение в одной из систем приводит либо к тромбозу, либо развитию кровотечения [2].

Артериальные тромбозы

Известно, что артериальные тромбозы развиваются посредством реализации двух механизмов: эрозии эндотелия и/или разрыва атеросклеротической бляшки (АБ) [3-5]. По данным аутопсии, примерно в 25% случаев фатальных коронарных тромбозов развивается эрозия (денудация, оголение) эндотелиальной выстилки, покрывающей АБ, а разрыв АБ является причиной коронарных тромбозов примерно в 75% случаев. Разрыв покрышки АБ приводит к контакту тромбогенных субстанций (коллагена и тканевого фактора) с элементами циркулирующей крови. Содержащиеся в липидном ядре тканевой фактор (ТФ) и подлежащий соединительнотканый матрикс вступают во взаимодействие с форменными элементами циркулирующей крови,

что приводит к активации тромбоцитов и системы коагуляции параллельно с выбросом вазоактивных веществ. Таким образом, запускается процесс образования тромба и вазоконстрикции, что может спровоцировать возникновение и/или усугубление ишемии миокарда с развитием острого коронарного синдрома (ОКС).

Тканевой фактор

В настоящее время процессы коагуляции считается многоуровневой реакцией, которая происходит на поверхности клеток [6, 7]. Основным фактором, запускающим коагуляционный каскад, является ТФ, представляющий собой трансмембранный гликопротеид. ТФ является представителем цитокиновых рецепторов (класс II) и, следовательно, действует и как рецептор, и как кофактор для факторов VII и VIIa свертывания крови. Связывание комплекса «ТФ-ФVIIa» с рецепторами клеточных мембран ведет к активации X фактора свертывания крови (ФХа) и запускает каскад коагуляции. ТФ облигатно экспрессируется клетками, окружающими сосуды и крупные органы для формирования гемостатического барьера, но его источником могут являться и сосудистые клетки, подвергшиеся действию таких воспалительных стимулов, как молекулы адгезии (например, Р-селектин и лиганд CD40 [CD40L]), цитокины, окисленные или модифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) [8]. Помимо участия в процессах гемостаза, комплекс «ТФ-ФVIIa» стимулирует внутриклеточную передачу сигналов, ведущую к индукции различных генов, играющих важную роль в процессах эмбриогенеза, миграции клеток, воспаления, апоптоза и ангиогенеза [9-11].

Ингибитор пути тканевого фактора

Ингибитор пути ТФ (ИПТФ, ранее известный под названием антиконвертин) является мощным ингибитором сериновой протеазы, запускающей коагуляцию, индуцированную комплексом «ТФ-ФVIIa». Его действие нейтрализует каталитическую активность ФХа и в присутствии X активированного фактора по механизму обратной связи ингибирует образование комплекса «ТФ-ФVIIa» [12]. ИПТФ содержит три домена ингибитора Кунитца (Kunitz): первый домен связывается с ФVIIa, второй – с ФХа. Третий домен вовлечен в процесс связывания ИПТФ с липопротеидами. С-концевая область ИПТФ необходима для связывания с рецепторами на поверхности клеток [13]. Первичным местом синтеза ИОТФ являются клетки сосудистого эндотелия [14], кроме того, ряд других клеток также обладают способностью к его синтезу (моноциты, мегакариоциты, тромбоциты). In vivo примерно 80% ИПТФ плазмы циркулирует в соединении с липопротеидами. Основной пул ИПТФ («свободный» ИПТФ) связан с поверхностью эндотелия и секретируется в кровеносное русло при внутривенном (в/в) введении нефракционированного гепарина (НФГ) или после подкожного (п/к) введения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [15].

Клеточные механизмы регуляции коагуляции

Процессы свертывания крови коагуляции включает три последовательные фазы [7, 16, 17]. Процесс запускается клетками, экспрессирующими ТФ, и продолжается на поверхности активированных тромбоцитов.

Первая фаза (самая сложная и продолжительная) происходит с участием клеток, несущих на своей поверхности ТФ, т.е. в случаях, когда субэндотелиальные ткани вступают в контакт с циркулирующей кровью в результате повреждения сосуда. Протеолитический комплекс «ТФ-ФVIIa» активирует незначительные количества ФIX и ФX. Затем, на поверхности ТФ-экспрессирующих клеток ФХа связывается с ФVa с образованием протромбиназного комплекса. Заметим, что существует несколько источников ФVa, в том

числе и активированные в месте повреждения сосуда тромбоциты и плазма, где ФV активируется ФХа. Затем протромбиназный комплекс переводит протромбин в незначительные количества тромбина, который ответственен за формирование тромба. Концентрации «ТФ-ФVIIa» и ИПТФ регулируют продолжительность первой фазы свертывания крови. При образовании достаточного количества ФХа он связывается с ИПТФ и формируется четвертичный комплекс ТФ и ФVIIa.

В отличие от ФХа, ФIXа не ингибируется ИПТФ, его активность медленно подавляется лишь антитромбином (АТ). В месте повреждения сосуда растворенная часть (жидкая фаза) ФIXа переходит из ТФ-продуцирующих клеток к тромбоцитам.

Во вторую фазу свертывания низкие концентрации тромбина активируют тромбоциты в месте повреждения сосуда и стимулируют выброс ФV из их α -гранул. Активируется механизм положительной обратной связи, в то время как тромбин активирует выброшенный ФV и связывание ФVIII с фактором фон Виллебранда (ФФВ). Эти активированные факторы связываются с поверхностью тромбоцитов, что обеспечивает образование больших количеств тромбина в третью фазу свертывания крови. Тромбин также активирует связывание ФXI с тромбоцитами. ФXIa, участник внутреннего механизма свертывания крови, усиливает продукции ФIXа на поверхности тромбоцитов и, следовательно, увеличивает образование тромбина [17].

В третью фазу свертывания фосфолипидная мембрана активированных тромбоцитов действует как кофактор активации комплексов «ФVIIa-ФIXa» (называемого «геназой») и «ФVa-ФХа» (называемого «протромбиназой»), которые ускоряют образование ФХа и тромбина, соответственно. Кроме того, ФXIa, связываясь с рецепторами мембраны тромбоцитов, активирует ФIX с образованием большего количества геназы. Образующийся ФХа быстро связывается с ФVa мембран тромбоцитов, что приводит к лавинообразному росту образования тромбина. Это в свою очередь приводит к переходу больших количества фибриногена в фибрин. Растворимый

фибрин затем стабилизируется FXIIIa, который также активируется тромбином, с образованием нитей фибрина, т.е. тромба.

Тромбомодулин (ТМ), трансмембранная молекула эндотелиальных клеток, также связывает тромбин, и тромбин-тромбомодулиновый комплекс активирует протеин С системы противосвертывания. Активированный протеин С подавляет активность комплекса «FXa-FVa» (т.е. протромбиназы) на поверхности эндотелиальных клеток поврежденного сосуда и, следовательно, третью фазу коагуляции [17]. Однако, лавинообразное образование тромбина также индуцирует активацию карбоксипептидазного тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (КТАИФ), который удаляет плазмин(-оген)-связывающие С-концевые области, и таким образом увеличивает устойчивость сгустка к лизису.

«Классические» мишени для действия антикоагулянтов рассматриваются в контексте применения гепаринов и антагонистов витамина К. Для действия на первую фазу свертывания крови разрабатываются препараты, ингибирующие активность комплекса «TF-FVIIa» (рекомбинантный ИПТФ-тифагозин, рекомбинантный антикоагулянт нематод и др.)

Препараты, действие которых направлено на коагуляционные протеазы третьей фазы, включают лекарственные средства, прямо или опосредованно блокирующие FXa или FXa. Эти препараты уменьшают образование тромбина. С другой стороны, действие активированного протеина С и растворимого ТМ направлено на инактивацию факторов FVa и FVIIIa, необходимых для образования тромбина. К ингибиторам FXa относятся моноклональные антитела и ингибиторы активных центров. Однако, эти препараты еще не достигли финальной фазы клинических испытаний. Синтетическим пентасахаридам присущ не прямой, АТ-зависимый, ингибиторный эффект в отношении FXa. Значительное количество оральных форм прямых ингибиторов FXa находится в различных фазах клинических исследований. Одним из преимуществ представителей этого класса препаратов является их способность блокировать не только свободный FXa, но и FXa, входящий в состав протромбиназного

комплекса, локализующегося на поверхности тромбоцитов. Другим возможным преимуществом этих препаратов является то, что они имеют более широкий диапазон терапевтического действия по сравнению с ингибиторами тромбина и их отмена, вероятно, не сопровождается феноменом рикошета (ребаунд-феномен), проявляющегося в развитии гиперкоагуляции при прекращении введения ингибиторов тромбина.

К новым ингибиторам фибрина относятся прямые ингибиторы тромбина, связывающие тромбин и блокирующие его взаимодействие с субстратами. Это предотвращает образование фибрина и активацию тромбоцитов, факторов V, VIII, XI и XIII. Эти препараты могут также ингибировать тромбин-индуцируемые внутриклеточные пути передачи сигналов, в том числе и тромбин-индуцируемую активацию тромбоцитов. Прямые ингибиторы тромбина также блокируют связывание тромбина с фибрином в дополнении к влиянию на тромбин плазмы [18].

Взаимосвязи между коагуляцией и воспалением

Коагуляция и воспаление пересекаются посредством множества компонентов [19-21]. Оба этих процесса вносят значительный вклад в развитие заболевания, примером которого является формирование тромба на поверхности «взорвавшейся» АБ, содержащей обилие воспалительных клеток. Коагуляционные протеазы влияют на процесс воспаления за счет активации протеазо-активируемых рецепторов (protease-activated receptors, PARs) и влияния на ТМ, связывания активированного протеина С с его рецепторами на поверхности эндотелия [22, 23]. PARs представляют собой семь трансмембранных доменов, а именно, G-протеин-связанные рецепторы, экспрессируемые на поверхности множества клеток (тромбоцитов, эндотелиоцитов, лейкоцитов). Тромбоциты экспрессируют PAR 1 и 4 типов, с которыми связывается тромбин и, следовательно, индуцируется активация тромбоцитов, экспрессия Р-селектина и CD40L, а также выброс воспалительных цитокинов и факторов роста. «Диалоги» между клетками тромбоцитарно-лей-

коцитарных комплексов посредством Р-селектина и CD40L ведут к экспрессии ТФ и большому выбросу цитокинов. PAR1 также связываются с третичным комплексом «ТФ-ФVIIa-ФХа». PAR 2 типа не способны связывать тромбин, но могут по отдельности реагировать с комплексом «ТФ-ФVIIa» и ФХа, что приводит к их активации [24]. Связывание различных коагуляционных протеаз с PARs приводит к стимуляции большого количества генов, вовлеченных в реализацию воспалительного ответа (интерлейкин-8 [ИЛ-8], фактор некроза опухоли- α [ФНО α]). На основе этих данных предпринимаются попытки создания нового класса лекарственных препаратов, предотвращающих активацию PARs.

Эпидемиология применения антикоагулянтов при ССЗ

Ишемическая болезнь сердца

Популяционные исследования, проведенные в Европе в 1999-2001 гг., продемонстрировали, что основная масса пациентов с ОКС (более 90%) получала аспирин в течение всей госпитализации. Примерно 80% больных получали НФГ или НМГ приблизительно в равных долях [25-27]. Частота назначения гепарина незначительно варьировала в зависимости от наличия подъема сегмента ST ЭКГ при поступлении или заключительного диагноза (Q/неQ-инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Следует заметить, что использование гепарина существенно различилось по странам. При выписке более 90% больных получало рекомендации о необходимости приема антиагреганта (в основном, аспирина), в одном исследовании 6% пациентов был рекомендован варфарин и в 9% случаях НМГ [27]. В исследовании EUROASPIRE-II анализировалось лечение больных с признаками инфаркта миокарда или миокардиальной ишемии, подвергнутых оперативному вмешательству на коронарных артериях (коронарное шунтирование или ЧКВ) [28]. При поступлении примерно половине больных назначался дезагрегант, 7% - антикоагулянт (который, как можно предположить, был для перорального введения). При выписке 90% больных для даль-

нейшего приема рекомендовался антиагрегант, 12% больным были рекомендованы антикоагулянты (либо для перорального приема, либо подкожное введение НМГ). Следует заметить, что в этом исследовании частота назначения антикоагулянтов существенно различалась среди европейских стран [28].

Фибрилляция предсердий неклапанного генеза

В исследовании Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation анализировались рекомендации европейских кардиологов больным с фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 2003-2004 гг. [29]. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели факторы риска развития инсульта и, следовательно, показания для перорального назначения антикоагулянтов. Приблизительно 80% больных с персистирующей или постоянной формой ФП получали антикоагулянтную терапию, пациентам с пароксизмальной формой ФП антикоагулянтная терапия назначалась в половине случаев. Только 4% больных с персистирующей или постоянной формами ФП не получали антитромботическую терапию. Есть основания предполагать, что результаты этого исследования несколько завышают частоту использования антикоагулянтов в общей врачебной практике. Согласно результатам этого исследования, только около половины больных с очень высоким риском развития инсульта принимали варфарин [30].

Протезированные клапаны сердца

Назначение оральных форм антикоагулянтов широко практикуется у больных с протезированными клапанами сердца. В то же время они нерегулярно назначаются у больных с митральным стенозом ревматической этиологии при сохраненном синусовом ритме [31].

Сердечная недостаточность

В исследовании PRIME-II анализировалось применение ибупамина у 1825 больных застойной сердечной недостаточности (ЗСН) III-IV функционального класса по классификации

НУНА [32]. В исследовании принимали участие жители 13 европейских стран. Примерно 43% больных принимали антикоагулянты, но частота их назначения варьировала от 19% во Франции до 70% в Нидерландах. Существует косвенное доказательство того, что антикоагулянты назначались вместо антиагрегантов, поскольку в областях с высоким назначением антикоагулянтов назначение антиагрегантов было ниже среднего уровня. Подобные результаты подчеркивают необходимость проведения крупных рандомизированных исследований для решения вопроса о том, какая терапия более целесообразна у больных с СН - антикоагулянтная или антиагрегантная.

Антикоагулянты для парентерального применения: общая фармакология

Гепарин и его производные

В настоящее время используются следующие препараты: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и синтетические пентасахариды (фондапаринукс и идрапаринукс). Все они являются средствами для парентерального применения и должны вводиться либо внутривенно (в/в), либо подкожно (п/к). Они относятся к группе непрямых антикоагулянтов, поскольку для реализации антикоагулянтного эффекта им необходим плазменный кофактор, а именно, эссенциальный АТ. Гепарин и его производные связываются с АТ плазмы, являющимся ингибитором протеаз, что увеличивает способность гепариноидов ингибировать активность ФХа и тромбина.

Нефракционированный гепарин (НФГ)

НФГ известен практически 90 лет. Это продукт естественной жизнедеятельности, который может быть выделен из легких КРС или слизистой оболочки тонкого кишечника свиней. Из-за опасности передачи заболеваний из КРС в настоящее время в качестве источника естественного гепарина используется тонкий кишечник свиньи [33].

Механизм действия. Гепарин состоит из высоко сульфатированных полисахаридных цепочек, молекулярный вес которых колеблется от 3000 до 30 000 Да (средний вес 15 000 Да) [33]. Только 1/3 цепочек гепарина обладает уникальной пентасахаридной последовательностью, высоко аффинной для АТ, и именно эта фракция ответственна за антикоагулянтный эффект гепарина [33]. Цепочки гепарина, лишенные данной пентасахаридной последовательности, обладают минимально выраженной антикоагулянтной активностью при назначении гепарина с профилактической или лечебной целями. При введении больших доз препарата цепочки гепарина с данной пентасахаридной последовательностью или без таковой активируют II кофактор гепарина, второй плазменный кофактор [34]. Но в отличие от АТ, II кофактор гепарина ингибирует только тромбин [34]. В более высоких концентрациях гепарин способствует уменьшению продукции ФХа по механизму, независимому от АТ и кофактора II гепарина [35, 36].

Гепарин катализирует ингибицию тромбина антитромбином за счет одновременного связывания как с АТ (через пентасахаридную последовательность), так и с тромбином (потенциал-зависимое связывание). Формирование этого третичного комплекса «гепарин-АТ-тромбин» связывает ингибитор и фермент воедино и ускоряет процессы их взаимодействия [33]. Затем аргининовый активный центр АТ связывается ковалентно с активным сайтом тромбина с образованием стабильного комплекса «тромбин-АТ». Гепарин отщепляется от этого комплекса и становится способным активировать дополнительные молекулы АТ.

Только цепочки гепарина, состоящие из 18 или большего числа сахаридных единиц (что соответствует молекулярному весу примерно 5400), обладают достаточной длиной для образования связи АТ с тромбином. Производные гепарина, содержащие более короткие пентасахаридные последовательности, могут катализировать ингибицию ФХа антитромбином, поскольку эта реакция не требует связывания. Вместо этого, для катализа ингибиции ФХа гепарину необходимо лишь связаться с АТ через свою пентасахарид-

ную последовательность [33]. Это связывание вызывает конформационные изменения аргининового активного центра антитромбина, что ускоряет его взаимодействие с ФХа.

Фармакокинетика. НФГ следует назначать парентерально. Предпочтительнее в/в постоянная инфузия или п/к инъекции. Для лечения тромбозов различных локализаций п/к следует вводить большие дозы гепарина, чем при в/в инфузии, поскольку биодоступность гепарина при п/к пути введения составляет около 30% [33]. Однако, последний показатель крайне индивидуален [37]. Рабочая группа по тромбозам ЕОК выступает против п/к назначения НФГ в качестве «переходной терапии» при прекращении кратковременной в/в инфузии антагониста витамина К.

В циркулирующей крови за связывание гепарина с АТ конкурируют большое количество белков плазмы, что снижает антикоагулянтную активность препарата. Уровни концентраций гепарин-связывающих белков индивидуальны. Именно концентрации этих белков и обуславливает выраженность антикоагулянтного ответа на введение гепарина, а также формирование резистентности к гепарину [33]. Кроме того, гепарину присуще связывание с эндотелиальными клетками и макрофагами, что усложняет его фармакокинетику.

Процесс выведения гепарина из организма достаточно сложен [33]. Первая фаза (фаза насыщения), вероятно, отражает связывание гепарина с эндотелиальными клетками, тромбоцитами и макрофагами, после чего молекулы гепарина интернализуются и деполимеризируются. После «насыщения» рецепторов клеток гепарином препарат попадает в циркуляторное русло, откуда он более медленно элиминируется почками. При использовании терапевтических доз гепарина значительная часть препарата выводится посредством первого механизма [33].

Сложная кинетика клиренса придает антикоагулянтному действию терапевтических доз НФГ нелинейный характер. Причем пик активности и продолжительность эффекта увеличиваются непропорционально увеличению дозы препарата. Так, средний период полужизни НФГ увеличивается от 30 мин после в/в болюсного введения

25 Ед/кг до 60 мин при болюсном введении 100 Ед/кг и до 150 мин при болюсном введении 400 Ед/кг [33].

Режимы дозирования и мониторинг. Эффективность применения НФГ при лечении венозной тромбоэмболии (ВТЭ) носит дозозависимый характер [38, 39]. Гепарин может назначаться в фиксированной дозировке или из расчета веса тела больного. Кроме того, для облегчения расчетов дозирования НФГ были разработаны специальные номограммы [39]. Дозы НФГ, используемые для лечения ОКС, обычно меньше таковых, применяемых для лечения ВТЭ. Поскольку гепарин связывается с фибрином, подобная разница дозировок, вероятно, отражает более мелкие размеры тромба при артериальном тромбозе по сравнению с размерами такового при венозном.

Поскольку антикоагулянтный ответ на введение НФГ индивидуален, необходимо осуществление мониторинга и коррекции дозы. Наиболее часто используемым лабораторным методом мониторинга является активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Мониторинг активированного времени свертывания (АВС) используется при назначении НФГ в более высоких дозах у пациентов, подвергаемых ЧКВ или коронарному (кардиопульмональному) шунтированию.

Результаты выполненного Basu D. et al. (1972) ретроспективного исследования позволили предположить, что значение АЧТВ между 1,5 и 2,5 было связано со снижением риска развития повторной ВТЭ [40]. На основании результатов этого исследования значение отношения АЧТВ (рассчитывается делением достигнутого терапевтического значения АЧТВ на контрольную величину данного реагента), равное 1,5-2,5, принято как диапазон терапевтического действия НФГ. Следует заметить, что клиническое значение этого терапевтического диапазона не ясно, поскольку он никогда не рассчитывался при проведении проспективных исследований и совершенствования лабораторной техники и реагентов. В настоящее время большинство современных коагулометров и реактивов определяют терапевтический диапазон значением АЧТВ, равным 2,0-3,0 [41]. Представители рабочей группы

по тромбозу ЕОК считают, что терапевтический диапазон должен рассчитываться в зависимости от используемого реагента. Кроме того, ученые этой рабочей группы также выступают против использования оценки АЧТВ в секундах при назначении НФГ в лечебных целях.

Побочные эффекты. Кровотечение является основным осложнением гепаринотерапии, лечение которого требует особых подходов (см. ниже).

Другими осложнениями гепаринотерапии являются гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) и остеопороз. ГИТ вызывается антителами, действие которых направлено непосредственно на неопептид 4-го тромбоцитарного фактора, который экспрессируется при формировании комплексов «гепарин-4 тромбоцитарный фактор». Связываясь с Fc-фрагментами тромбоцитов, эти антитела (являющиеся представителями IgG) могут активировать тромбоциты [42, 43]. Активированные тромбоциты затем удаляются из циркуляторного русла, что вызывает тромбоцитопению. Кроме того, активированные тромбоциты и их микровезикулы служат «площадкой», на которой осаждаются факторы свертывания крови, что в свою очередь стимулирует образование тромбина. Этот феномен, вероятно, объясняет тот факт, почему тромбоцитопения является протромботическим состоянием [42, 43].

Остеопороз развивается при длительном использовании гепарина. По всей видимости, этот процесс является результатом связывания гепарина с остеобластами с последующей активацией остеокластов [33]. До сих пор неизвестно, является ли гепарин-индуцированный остеопороз обратимым состоянием после прекращения введения препарата.

Низкомолекулярные гепарины

Подобно НФГ, НМГ являются продуктами естественного происхождения, получаемыми из НФГ путем химической или ферментативной деполимеризации [33]. НМГ обладают рядом фармакологических и биологических преимуществ по сравнению с НФГ, что делает их более удобны-

ми для введения. Безусловным преимуществом перед гепарином также является тот факт, что представители это класса гораздо реже вызывают ГИТ [33, 44].

Механизм действия. Средний молекулярный вес НМГ составляет примерно 1/3 часть молекулярного веса НФГ и колеблется в среднем от 4000 до 5000 Да, что соответствует 15 сахаридным остаткам. НМГ являются гетерогенными соединениями и состоят из полисахаридных цепочек, молекулярный вес которых колеблется от 2000 до 9000. Приблизительно 1/5 часть этих цепочек обладает именно той полисахаридной последовательностью, которая и придает им антикоагулянтные свойства [33, 44].

В настоящее время для клинического применения доступно несколько представителей группы НМГ. Каждый препарат синтезируется по собственной технологии деполимеризации и поэтому каждый обладает своим уникальным молекулярным профилем, различными фармакокинетическими и антикоагулянтными свойствами. Следует заметить, что НМГ не являются взаимозаменяемыми препаратами.

Подобно НФГ, НМГ осуществляют свой антикоагулянтный эффект за счет активации АТ и ускорения ингибирования последним ФХа и тромбина. Поскольку только пентасахарид-содержащие цепочки, состоящие как минимум из 18 сахаридных остатков, имеют достаточную длину для связывания АТ с тромбином, приблизительно 50-75% цепочек НМГ слишком коротки для катализа ингибиции тромбина. Однако, эти короткие цепочки сохраняют способность ускорять ингибицию ФХа, поскольку эта реакция не требует связывания (bridging). НМГ в большей степени ускоряют ингибицию ФХа нежели ингибицию тромбина. Значение их показателя анти-Ха/анти-IIa колеблется от 2:1 до 4:1 в зависимости от собственного молекулярного профиля. Так, к примеру, отношения анти-Ха/анти-IIa у НФГ составляет 1 [33, 44] (табл. 1). По сравнению с НФГ НМГ значительно уменьшают выброс фактора фон Виллебранда, который является предиктором клинических исходов при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПcST) и инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСПcST) [47, 48]. НМГ

также усиливают выброс ИПТФ, что ингибирует образование комплексов «ТФ-ФVIIa» [49]. Однако клиническое значение этих свойств продолжает оставаться неизученным.

Таблица 1

Значения отношений анти-Ха/анти-IIa низкомолекулярных гепаринов

Препараты	Анти-Ха (МЕд/мг сухого вещества)	Анти-IIa (МЕд/мг сухого вещества)	Значение отношения
Эноксапарин	103	25	4,1
Надропарин	104	30	3,5
Ревипарин	127	36	3,5
Далтепарин [45]	167	64	2,6
Тинзапарин	100	54	1,9
Цертопарин	106	45	2,4
НФГ [45]	193	193	1

Фармакокинетика. НМГ имеют ряд фармакокинетических преимуществ перед НФГ. Биодоступность НМГ после п/к инъекции превышает 90%, что, вероятно, отражает лучшую абсорбцию более коротких цепочек гепарина из места инъекции. При введении НМГ развивается более предсказуемый антикоагулянтный ответ, чем после введении НФГ, поскольку у коротких цепей имеется меньшая аффинность связывания гепарина с белками плазмы. Кроме того, у НМГ имеется больший период полужизни (полувыведения), причем этот период не является дозозависимым. Эти феномены отражают сниженное (уменьшенное) связывание НМГ с эндотелием.

НМГ элиминируются в основном почками, следовательно, кумуляция может наблюдаться у больных с нарушенной функцией почек.

Режимы дозирования и мониторинг. Как правило, НМГ назначаются в фиксированных дозировках или дозировках, рассчитанных на основе веса тела пациента. Особенно тщательный мониторинг следует проводить у пациентов с ожирением, почечной недостаточностью, при назначении этих препаратов в терапевтических дозировках во время беременности. Рекомендуемым тестом мониторинга является определение анти-Ха уровня [33]. НМГ лишь незначительно

удлиняют АЧТВ, это наблюдается гораздо реже, чем при использовании НФГ, поэтому определение этого показателя для проведения динамического наблюдения не рекомендуется [33].

Результаты недавно проведенных исследований позволили предположить, что у больных с ожирением НМГ могут назначаться в зависимости от веса тела. Мета-анализ, включивший 921 пациента с ИМТ более 30, не показал увеличения частоты развития крупных кровотечений при введении НМГ с использованием этого метода дозирования [50]. Адекватное дозирование НМГ у больных с нормальной функцией почек менее ясное. Существует обратная взаимосвязь между клиренсом креатинина и уровнем анти-Ха [51, 52], а риск развития кровотечений при введении НМГ выше у пациентов с нарушенной функцией почек [50, 53]. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек препаратом выбора является НФГ.

Побочные эффекты. Как и для всех антикоагулянтов, основным побочным действием НМГ является развитие кровотечений (см. ниже).

ГИТ реже развивается при использовании НМГ, чем при применении НФГ [42, 54]. Это отражает факт, что НМГ обладают меньшей аффинностью к тромбоцитам и вызывают менее значимый выброс 4 тромбоцитарного фактора по сравнению с НФГ. Кроме того, в случае выброса 4 тромбоцитарного фактора меньшая аффинность НМГ к нему приводит к образованию меньшего количества комплексов «гепарин-4 тромбоцитарный фактор», которые являются антигенными мишенями для ГИТ-антител [42]. Однако, НМГ могут образовывать комплексы с 4 тромбоцитарным фактором, которые способны связываться с ГИТ-антителами. Этот феномен, вероятно, объясняет перекрестную реактивность НМГ у пациентов с ГИТ. Следовательно, НМГ не должны использоваться в качестве альтернативных препаратов у больных с подозрением на ГИТ или наличием последней.

Риск развития остеопороза ниже при использовании НМГ, чем при использовании НФГ. Это, вероятно, отражает меньшую аффинность НМГ к клеткам костной ткани. В небольших клинических исследованиях не было показано, что

НМГ уменьшают плотность костной ткани при назначении в профилактических или терапевтических дозировках [55-57].

Пентасахариды: фондапаринукс и идрапаринукс

Сравнительно новым производным гепарина является фондапаринукс, синтетический аналог пентасахаридной последовательности, представленной у НФГ и НМГ и опосредующей их взаимодействие с АТ [58, 59].

Для фондапаринукса свойственны все фармакологические и биологические преимущества НМГ над НФГ. Однако, по сравнению с НМГ, фондапаринукс селективно ингибирует ФХа без специфического угнетения активности тромбина. Являясь синтетической молекулой, фондапаринукс лишен свойства антигенности. Производное фондапаринукса, идрапаринукс, является синтетическим длительно действующим сульфатированным производным фондапаринукса с увеличенным периодом полужизни.

Механизм действия. Молекулярный вес фондапаринукса составляет 1728 Да [58, 59]. По сравнению с естественными пентасахаридами-производными гепарина, его структура была изменена таким образом, чтобы усилить аффинность с АТ. Специфическая анти-Ха активность фондапаринукса приблизительно в семь раз выше, чем у НМГ (около 700 анти-Ха Ед/мг и 100 анти-Ха Ед/мг, соответственно). Фондапаринукс обратимо связывается с АТ, производя необратимые конформационные изменения в реактивном центре петли АТ, что усиливает его способность связываться с ФХа приблизительно на два порядка. Поскольку молекула слишком коротка для образования «мостика» между АТ и тромбином, фондапаринукс не влияет на АТ-опосредованную ингибицию тромбина.

Биодоступность фондапаринукса после п/к введения составляет 100%, что выше, чем у НМГ и многократно выше, чем у НФГ. Лекарство быстро абсорбируется, период полужизни составляет 17 часов у молодых больных и 21 час у пациентов старших возрастных групп. Подобная разница в полужизни, вероятно, связана со снижением функции почек у пациентов пожилого и старчес-

кого возраста. Фондапаринукс экстретируется в неизменном виде с мочой [58, 60]. Поэтому его не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

При введении фондапаринукса развивается прогнозируемый антикоагулянтный эффект, демонстрирующий линейную фармакокинетику при п/к введении препарата в дозе от 2 до 8 мг [58, 59]. Он не связывается с белками плазмы крови, именно этот факт объясняет развитие более предсказуемого антикоагулянтного эффекта по сравнению с гепарином.

Подобно фондапаринуксу, идрапаринукс является селективным непрямым ингибитором ФХа [61]. Аффинность идрапаринукса к АТ в 10 раз выше таковой по сравнению с фондапаринуксом. Вероятно, именно большее «сродство» к АТ и объясняет длительный период полужизни в плазме крови (такой же как и у АТ, около 80 часов). Активность анти-Ха и ингибция образования тромбина при использовании идрапаринукса являются дозозависимыми.

Режим дозирования. Фондапаринукс назначается подкожно, однократно в сутки в фиксированной дозировке. Доза 2,5 мг используется у пациентов с ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST, а также для профилактики тромбозов у пациентов. Доза 7,5 мг используется для лечения ВТЭ. Из-за длительного периода полужизни идрапаринукс можно назначать 1 раз в неделю [61].

Мониторинг. В клинических исследованиях не проводился мониторинг показателей системы гемостаза. Доказано, что оба препарата практически не влияют на показатели рутинно используемых тестов коагуляции (АЧТВ или АВС) [62]. Поэтому для мониторингования состояния свертывающей системы крови больных эти тесты не используются. При необходимости мониторингования, антикоагулянтная активность препаратов должна производиться с определением анти-Ха-активности с использованием фондапаринукса или идрапаринукса в качестве относительного стандарта.

Побочные эффекты. Помимо кровотечений (см. ниже), побочные эффекты фондапаринукса и идрапаринукса в основном неизвестны. В отличие от НФГ или НМГ, фондапаринукс не вызы-

вает ГИТ и с успехом используется для лечения этого состояния. Он также с успехом применялся у пациентов с уртикарной сыпью в местах введения НМГ. Следует сказать, что в доступной нам литературе мы не встретили результатов клинических исследований, оценивавших влияние этих препаратов на костную ткань. Тем не менее, имеющиеся данные позволяют предположить, что фондапаринукс в меньшей степени влияет на костную ткань в сравнении с НФГ или НМГ [63, 64].

Прямые ингибиторы тромбина для парентерального введения

В отличие от непрямых ингибиторов тромбина (НФГ, НМГ или пентасахаридов), действующих как катализаторы ингибиции тромбина анти-тромбином или II кофактором гепарина, прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) непосредственно связываются с тромбином и блокируют его взаимодействие с субстратами, что предотвращает образование фибрина, тромбин-опосредованную активацию FV, VIII, XI или XIII и тромбин-индуцируемую агрегацию тромбоцитов.

Гирудины были первыми полипептидами, выделенными из слюны медицинских пиявок. Они являются бивалентными ингибиторами, которые, как правило, связываются с активным центром и фибрин-связывающим центром тромбина с последующим образованием комплекса «гирудин/тромбин». Они элиминируются через почки с периодом полужизни 90-120 минут при в/в введении и 120-180 минут при подкожном. В Европе используются две формы препаратов этого класса: дезирудин и лепирудин. Последний препарат (период полужизни 90 минут) одобрен для в/в введения при лечении ГИТ. Следует заметить, что не существует селективного антагониста, способного подавлять сверх-коагуляцию при введении гирудинов.

Бивалирудин, ранее известный как гирулол, представляет собой последовательность из 20 аминокислот и является синтетическим аналогом гирудина. Подобно оригинальным молекулам является бивалентным ингибитором тромбина. Однако, бивалирудин медленно освобождается

от тромбина, восстанавливая функцию активного центра фермента. Период полужизни бивалирудина около 25 минут, его деградация осуществляется комбинацией печеночного метаболизма и протеолиза, незначительная часть препарата выводится через почки. Не существует селективного антагониста антикоагулянтного действия бивалирудина.

Аргатробан представляет собой синтетическую унивалентную молекулу, конкурентно и обратимо ингибирующую активный центр свободного и фибрин-связанного тромбина. Период полужизни препарата составляет 45 минут, он метаболизируется в печени с образованием трех активных промежуточных продуктов. Не существует селективного антагониста для антикоагулянтного действия аргатробана. Как класс препаратов ПИТ обладают рядом потенциальных биологических и фармакокинетических преимуществ перед гепаринами. В отличие от НФГ и НМГ, ПИТ инактивируют фибрин-связанный тромбин в дополнении к растворенному тромбину. Вследствие этого ПИТы более эффективно подавляют процессы фиксации тромба. Кроме того, ПИТы дают более предсказуемый антикоагулянтный эффект по сравнению с гепаринами, поскольку они не связываются с белками плазмы и не нейтрализуются 4 тромбоцитарным фактором. В Северной Америке и Европе были лицензированы три парентеральные формы ПИТ для ограниченного применения. Использование гирудина и аргатробан одобрено для лечения ГИТ, в то время как бивалирудин рассматривается как альтернатива гепарина у пациентов, подвергаемых ЧКВ.

Сравнение фармакологических свойств НФГ, НМГ, пентасахаридов и ПИТ

Сравнительная характеристика фармакологических свойств основных классов лекарственных ингибиторов тромбина приведена в табл. 2.

АТ-действие при п/к введении НФГ лимитируется в основном за счет низкой биодоступности, неспецифического связывания с белками плазмы, нейтрализации 4 тромбоцитарным фак-

Сравнение фармакологических свойств различных ингибиторов тромбина, применяющихся в современной клинической практике

Свойства	НФГ	НМГ	Пентасахариды	ПИТы
Необходимость наличия кофактора	+++	+++	+++	-
Клинически значимая экскреция через почки	±	++	+	++
Неспецифичное связывание с белками	+++	+	+	-
Биодоступность при п/к или пероральном введении	+ (для п/к НФГ)	++	+++	+ (для пероральных форм ПИТ)
Предсказуемость фармакологического эффекта	-	++	++	++
Угнетение образования тромбина	++	++	++	+
Угнетение активности тромбина	+++	+	-	+++
Угнетение связанного тромбина	-	-	-	+++
Усиление образования тромбина при прекращении лечения	+++	++	-	++
Активация тромбоцитов	+++	+	-	-
Аутоиммунная тромбоцитопения	+++	+	-	-
Снижение плотности костной ткани	+++	+	-	-

Примечание. «-» - отсутствует; «±» - крайне редко; «+» - присутствует в малой степени; «++» - присутствует в средней степени; «+++» - присутствует в высокой степени

тром и отсутствия действия на фибрин-связанный тромбин [49]. Доказаны протромботические свойства, связанные с активацией тромбоцитов [65] и усилением образования тромбина после прекращения введения [33].

Из-за уменьшенного неспецифического связывания с белками и уменьшенной нейтрализации 4 тромбоцитарным фактором практически полностью исчезает необходимость мониторинга показателей системы гемостаза.

Фондапаринукс и идрапаринукс имеют черты, отличающие их от НМГ. Поскольку их молекулы слишком коротки для образования «мостиков» между АТ и тромбином, эти препараты увеличивают скорость инактивации ФХа антитромбином, тем самым, блокируя образование тромбина, но не влияя на его активность. Оба препарата обладают практически полной биодоступностью после п/к введения. Ни фондапаринукс, ни идрапаринукс не взаимодействуют с белками плазмы, за исключением АТ. Вследствие этого при введении этих препаратов развивается прогнозируемый антикоагулянтный эффект, что исключает необходимость мониторинга показателей рутинных коагуляционных тестов [66].

ПИТы (табл. 2) не связываются с белками плазмы, что обеспечивает более предсказуемый фармакологический ответ по сравнению с НФГ. На них не влияет 4 тромбоцитарный фактор. Кроме того, представители этой группы препаратов активны в отношении фибрин-связанного тромбина. Однако, поскольку они непосредственно (стехиометрические) связываются с тромбином в соотношении 1:1, количество ингибируемого тромбина пропорционально концентрации ПИТ. Это является основным ограничением их действия. Увеличение их концентрации с целью большей ингибиции образования тромбина сопровождается с увеличением частоты развития кровотечений [49].

**Антагонисты витамина К:
общая фармакология**

Механизм действия. Антагонисты витамина К (АВК) осуществляют свой антикоагулянтный эффект за счет влияния на процессы γ-карбоксилирования и, следовательно, активации витамин К-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X [67].

Терапия АВК: взаимодействие с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами

На фармакокинетику и фармакодинамику АВК существенно влияют различные препараты и пищевые продукты [67]. В связи с этим очень часто при профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений требуется изменение дозы АВК и более частый контроль значений МНО. Следует заметить, что уровни доказательности при использовании АВК были пересмотрены в 2004 г. [67, 68].

Лабораторный контроль. Определение протромбинового времени (ПТВ) является чувствительным для выявления ингибции факторов, карбоксилирование которых подавляется АВК. В течение десятилетий этот тест используется для мониторинга выраженности (интенсивности) пероральной антикоагулянтной терапии. Определение ПТВ выполняется с добавлением кальция и тромбопластина к цитратной плазме. Следует подчеркнуть, что определение ПТВ не стандартизовано при лечении антагонистами витамина К. Экспертами ВОЗ по стандартизации было доказано, дозировки варфарина, основного перорального антикоагулянта, значительно варьируют в зависимости от производителя применяемых реагентов тромбопластина, используемых для определения ПТВ. Поэтому в ранних исследованиях очень часто регистрировался повышенный риск развития кровотечений при передозировке или неудовлетворительный уровень гипокоагуляции вследствие недостаточности дозировки препарата [69, 70]. Проблема также заключается еще и в том, что различные тромбопластины обладают различной «чувствительностью» при уменьшения витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Использование реагента «нечувствительного» тромбопластина даст меньшее удлинение ПТВ при конкретном уменьшении витамин К-зависимых факторов свертывания по сравнению с «чувствительным». В связи с этим в 1983 г. комитет экспертов ВОЗ по стандартизации разработал «золотой стандарт» в виде МНО [69, 71]. Чувствительность тромбопластина определялась путем оценки между-

народного индекса чувствительности (МИЧ). В настоящее время используются высокочувствительные тромбопластины (МИЧ $\approx 1,0$), состоящие в основном из тканевого фактора человека или кролика, полученного по рекомбинантной технологии. Заключения о значениях ПТВ в настоящее время даются за счет конвертации отношения ПТВ, измеренного с использованием «локального» тромбопластина, в МНО, вычисляемого по следующей формуле:

$$\text{МНО} = (\text{ПТВ пациента} / \text{geometric среднее нормальной ПТВ})^{\text{МИЧ}}$$

Или

$$\text{Log МНО} = \text{МИЧ}$$

(log полученного отношения ПТВ),

где МИЧ - МИЧ тромбопластина, использованного в местной лаборатории для определения ПТВ. МИЧ отражает чувствительность конкретного тромбопластина к уменьшению витамин К-зависимых факторов свертывания [67].

История стандартизации ПТВ изложена в обзоре Poller [72]. Однако, система МНО для стандартизации ПТВ была изначально основана на ручном определении ПТВ и величины МИЧ для каждого набора тромбопластиновых реагентов [69, 70]. Но в последние годы ручное определение ПТВ было практически повсеместно вытеснено коагулометрами. Результаты исследований демонстрируют, что МИЧ тромбопластиновых реагентов различаются в зависимости от типа используемого оборудования [73-76]. Некоторые производители предложили использовать «инструмент-специфичный» МИЧ, но это не решало проблему полностью из-за обилия на рынке возможных комбинаций «прибор/реагент». Кроме того, величины МИЧ часто различаются при использовании тромбопластинового реагента в одинаковых приборах. Следовательно, калибровка МИЧ использованием конкретной ПТВ-системы (т.е. тромбопластин-коагулометр) представляет собой достаточно актуальную проблему. Калибровка МИЧ с использованием рекомендуемых ВОЗ процедур не всегда возможна в рутинной клинической практике по ряду причин, в том числе и из-за необходимости ручного

Определения, номенклатура реагентов и показателей для мониторингования АВК

Сертифицированная плазма	Плазма с установленным значением ПТВ (в сек) или значением МНО
МИЧ-калибровка	Определение МИЧ согласно рекомендациям ВОЗ (1999)
Среднее нормальное протромбиновое время согласно рекомендациям ВОЗ (1999), СТПТВ	Геометрическое (логарифмическое) среднее значение ПТВ здоровой взрослой популяции. Для практических целей геометрическое среднее значение ПТВ вычисляется с использованием как минимум 20 свежих образцов здоровых людей обоих полов
Тест система	Комбинация тромбопластина и прибора для определения ПТВ
МИЧ-калибровка местной тест-системы	Определение МИЧ на данной тест-системе с использованием сертифицированной плазмы
«Прямое» определение МНО	Альтернативный подход к определению МНО с использованием сертифицированной плазмы, но без определения МИЧ или СТПТВ

определения ПТВ с использованием ВОЗ-стандартизированной тромбопластина, который не всегда доступен для клинических лабораторий. Более того, процедура ВОЗ по калибровке МИЧ требует наличия 60 образцов плазмы больных, стабильно получающих антикоагулянтную терапию, и 20 свежих образцов плазмы здоровых субъектов (см. табл. 3. для определения терминов).

Чтобы избежать указанных выше сложностей, в настоящее время лаборатории могут калибровать их собственную тест-систему с использованием сертифицированной плазмы, поставляемой производителями лабораторного оборудования или реактивов. В 2004 г. рабочей группой Международного общества по тромбозу и гемостазу (подкомитет контроля антикоагуляции) было опубликовано руководство по приготовлению, сертификации и использованию сертифицированной плазмы [77].

В настоящее время существует еще один метод «локальной» калибровки. В исследовании European Concerted Action on Anticoagulation (ЕСАА) было показано, что для калибровки по стандартам ВОЗ требуемое количество лиофилизированной плазмы больных, получающих антикоагулянтную терапию (60 образцов), может быть уменьшено до 20, если в процесс калибровки включить 7 образцов лиофилизированной плазмы здоровых добровольцев [78]. Большее уменьшение количества сопровождалось со снижением точности калибровки и, следовательно,

увеличением вариабельности значений МНО [79, 80].

При прямом определении значения МНО применяется сертифицированная плазма для вычисления логарифмического отношения ПТВ к МНО [77] с использованием метода ортогональной регрессии [77, 81] (табл. 3).

Режим дозирования. Широкое назначение АВК началось сравнительно недавно. Первые доказательства положительного влияния при введении низких доз АВК были получены в исследованиях, проведенных в Великобритании и Нидерландах (использовалась система лабораторного контроля ВОЗ) [69, 70]. В настоящее время список заболеваний, при которых показано применение АВК, продолжает расширяться. В связи с этим увеличивается количество пациентов, требующих коррекции доз антикоагулянтов, а также количество клиник, в лабораториях которых возможна точная оценка антикоагулянтных сдвигов. Одним из способов сохранения стандартов, достигнутых в специализированных клиниках, является метод компьютеризированного расчета дозировок антикоагулянтов. Жизнеспособность этого метода дозирования АВК было впервые продемонстрировано в исследовании ЕСАА [82].

Обычно в клинической практике лечение АВК начинают со стартовой дозировки с последующей коррекцией суточной дозы в соответствии с результатами значений МНО образцов крови, получаемых в течение ближайших 5-7 дней. Поскольку антикоагулянтный эффект вар-

фарина развивается относительно медленно (как правило, спустя несколько дней), на начальных этапах лечения пациентов с высоким риском развития тромбоемболических осложнений или тромбозом его следует назначать в комбинации с гепарином. После достижения целевого значения МНО лечение продолжают назначением поддерживающей дозировки варфарина [82].

Пациенты должны повторять анализ для подтверждения достижения/поддержания целевого МНО. При длительном лечении, после периода достижения целевого уровня МНО, интервал

между повторными анализами крови может быть увеличен до 4 недель. Следует заметить, что доза АВК, необходимая для достижения целевого значения МНО, может быть установлена с использованием алгоритмов или специальных таблиц. Для упрощения процесса мониторинга антикоагулянтной терапии и дозировок были разработаны специальные компьютерные программы, которые также указывают пациенту на неадекватный контроль МНО и рассчитывают интервалы времени между последующими измерениями [82].

Литература

1. 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. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., et al. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181.
2. *Davie E.W.* The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W.* *Biochemistry* 1991; 30: 10363-10370.
3. *Libby P.* Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000; 86: 3J-9J.
4. *Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A., et al.* Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *JACC* 2005; 46: 937-954.
5. *Hansson G.K.* Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
6. *Hoffman M, Monroe D.M.* A cell-based model of hemostasis *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-965.
7. *Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R.* Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1381-1389.
8. *Eilertsen K.E., Osterud B.* Tissue factor: (patho)physiology and cellular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 521-538.
9. *Belting M., Dorrell M.I., Sandgren S., et al.* Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling. *Nat Med* 2004; 10: 502-509.
10. *Rao L.V., Pendurthi U.R.* Tissue factor-factor VIIa signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 47-56.
11. *Siegbahn A., Johnell M., Sorensen B.B., et al.* Regulation of chemotaxis by the cytoplasmic domain of tissue factor. *Thromb Haemost* 2005; 93: 27-34.
12. *Broze G.J., Warren L.A., Novotny W.F., et al.* The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood* 1988; 71: 335-343.
13. *Lwaleed B.A., Bass P.S.* Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol* 2006; 208: 327-339.
14. *Bajaj M.S., Kuppuswamy M.N., Saito H., et al.* Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8869-8873.

15. Sandset P.M., Abildgaard U., Larsen M.L. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res* 1988; 50: 803-813.
16. Mann K.G. Thrombin formation. *Chest* 2003; 124: 4S-10S.
17. Monroe D.M., Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 26: 41-48.
18. Linkins L.A., Weitz J.I. New anticoagulant therapy. *Annu Rev Med* 2005; 56: 63-77.
19. Cicala C., Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998; 62: 1817-1824.
20. Esmon C.T. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343-1348.
21. Levi M., van der Poll T. Two-way interaction between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 254-259.
22. Esmon C.T. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas* 2004; 47: 305-314.
23. Coughlin S.R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1800-1814.
24. Ruf W., Dorfleutner A., Riewald M. Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1495-1503.
25. Fox K.A., Cokkinos D.V., Deckers J., et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-1449.
26. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W., et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-1189.
27. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes in patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
28. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Program. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
29. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey of ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434.
30. DeWilde S., Carey I.M., Emmas C., et al. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation, and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart* 2005; 92: 1064-1070.
31. Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A., et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease – native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 457S-482S.
32. van Veldhuisen D.J., Charlesworth A., Crijns H.J., et al. Differences in drug treatment of chronic heart failure between European countries. *Eur Heart J* 1999; 20: 666-672.
33. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
34. Tollefsen D.M., Majerus D.W., Blank M.K. Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparindependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982; 257: 2162-2169.
35. Barrow R.T., Parker E.T., Krishnaswamy S., Lollar P. Inhibition by heparin of the human blood coagulation intrinsic pathway factor X activator. *J Biol Chem* 1994; 269: 26796-26800.
36. Sheehan J.P., Kobbervig C.E., Kirkpatrick H.M. Heparin inhibits the intrinsic tenase complex by interacting with an exosite on factor IXa. *Biochemistry* 2003; 42: 11316-11325.
37. Dawes J., Bara L., Billaud E., Samama M. Relationship between biological activity and concentration of a low-molecular-heparin (PK 10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous

- administration. *Haemostasis* 1986; 16: 116-122.
38. Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J., et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 1109-1114.
 39. Raschke R.A., Reilly B.M., Guidry J.R., et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a 'standard care' nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
 40. Basu D., Gallus A., Hirsh J., Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972; 287: 324-327.
 41. Bates S.M., Weiltz J.I., Johnston M., et al. Use of fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med* 2001; 161: 385-391.
 42. Greinacher A., Warkentin T.E. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2005.
 43. Arepally G.M., Ortel T.L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809-819.
 44. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
 45. Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R., et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998; 114: 489S-510S.
 46. Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A., et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
 47. Montalescot G., Philippe F., Ankri A., et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. French Investigators of the ESSENCE Trial. *Circulation* 1998; 98: 294-299.
 48. Montalescot G., Bal-dit-Sollier C., Chibedi D., et al. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol* 2003; 91: 925-930.
 49. Antman E.M. The search for replacements for unfractionated heparin. *Circulation* 2001; 103: 2310-2314.
 50. Spinler S.A., Inverso S.M., Cohen M., et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003; 146: 33-41.
 51. Goudable C., Salvin S., Houin G., et al. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59: 543-545.
 52. Becker R.C., Spencer F.A., Gibson M., et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143: 753-759.
 53. Cestac P., Bagheri H., Lapeyre-Mestre M., et al. Utilisation and safety of low molecular weight heparins: prospective observational study in medical inpatients. *Drug Saf* 2003; 26: 197-207.
 54. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
 55. Casele H.L., Laifer S.A. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 122-125.
 56. Pettila V., Leinonen P., Markkola A., et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87: 182-186.

57. Wawrzynska L., Tomkowski W.Z., Przedlacki J., et al. Changes in bone density during longterm administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 64-67.
58. Bauer K.A. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 89-104.
59. Tan K.T., Lip G.Y. Fondaparinux. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 415-419.
60. Lisman T., Bijsterveld N.R., Adelmeijer J., et al. Recombinant factor VIIa reverses the in vitro and ex vivo anticoagulant and profibrinolytic effects of fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2368-2373.
61. Herbert J.M., Herault J.P., van Amsterdam R.G., et al. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 340006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 1998; 91: 4197-4205.
62. Linkins L.A., Julian J.A., Rischke J., et al. In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation. *Thromb Res* 2002; 107: 241-244.
63. Handschin A.E., Trentz O.A., Hoerstrup S.P., et al. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg* 2005; 92: 177-183.
64. Matziolis G., Perka C., Disch A., Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 370-379.
65. Salzman E.W., Rosenberg R.D., Smith M.H., et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65: 64-71.
66. Weitz J.I., Bates S.M. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1843-1853.
67. Ansell J., Hirsh J., Poller L., et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S-233S.
68. Wittkowsky A.K. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral antociagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 67-71.
69. WHO Expert Committee on Biological Standartization. Thirty-third report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983; 687: 1-184.
70. WHO Expert Committee on Biological Standartization. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983; 889: 1-111.
71. Kirkwood T.B. Calibration of reference thromboplastins and standartisation of the prothrombin time ration. *Thromb Haemost* 1983; 49: 238-244.
72. Poller L. Progress in standartization in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987; 1: 225-241.
73. Poggio M., van den Besselaar A.M., van der Velde E.A., Bertina R.M. The effect of some instruments for prothrombin time testing on the International Sensitivity Index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents. *Thromb Haemost* 1989; 62: 868-874.
74. Peters R.H., van den Besselaar A.M., Olthuis F.M. A Multi-centre study to evaluate method dependency of the international sensitivity index of bovine thromboplastin. *Thromb Haemost* 1989; 61: 166-169.
75. Ray M.J., Smith I.R. The dependence of the International Sensitivity Index on the coagulometer used to perform the prothrombin time. *Thromb Haemost* 1990; 63: 424-429.
76. van den Besselaar A.M., Houbouyan L.L., Aillaud M.F., et al. Influence of three types of automated coagulometers on the international sensitivity index (ISI) of rabbit, human, and recombinant human tissue factor preparations – a multicenter study. *Thromb Haemost* 1999; 81: 66-70.
77. van den Besselaar A.M., Barrowcliffe T.W., Houbouyan-Reveillard L.L., et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1946-1953.
78. Poller L., Barrowcliffe T.W., van den Besselaar A.M., et al. Minimum lyophilized plasma requirement for ISI calibration. *European Concerted Action on Anticoagulation. Am J Clin Pathol* 1998; 109: 196-204.

79. *van den Besselaar A.M., Witteveen E., Schaefer-van Mansfeld H., et al.* Effect of plasma pooling on the International Sensitivity Index on prothrombin time systems. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 645-651.
80. *Tripodi A., Chantarangkul V., Manotti C., et al.* A simplified procedure for thromboplastin calibration—the usefulness of lyophilized plasmas assessed in a collaborative study. *Thromb Haemost* 1996; 75: 309-312.
81. *Poller L., van den Besselaar A.M., Jespersen J., et al.* A comparison of linear and orthogonal regression analysis for local INR determination in ECAA coagulometer studies. European Concerted Action on Anticoagulation. *Br J Haematol* 1998; 102: 910-917.
82. *Poller L., Schiach C.R., MacCallum P.K., et al.* Multicentre randomized study of computerized anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998; 352: 1505-1509.
83. *Tripodi A., Chantarangkul V., Clerici M., et al.* Determination of the International Sensitivity Index of a new near-patient testing device to monitor oral anticoagulant therapy – overview of the assessment of conformity to the calibration model. *Thromb Haemost* 1997; 78: 855-858.
84. *Poller L., Keown M., Chauhan N., et al.* Reliability of international normalized ratios from two point of care test systems: comparison with conventional methods. *BMJ* 2003; 327: 30.
85. *Poller L., Keown M., Chauhan N., et al.* European concerted action on coagulation. Quality assessment of the CoaguChek Mini and TAS PT-NC point-of-care whole-blood prothrombin time monitors. *Clin Chem* 2004; 50: 537-544.
86. *Meijer P., Kluft C., Poller L., et al.* A national field study of quality assessment of CoaguChek point-of-care testing prothrombin time monitors. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 756-761.
87. *Poller L., Keown M., Ibrahim S.A., et al.* Quality assessment of CoaguChek point-of-care prothrombin time monitors: comparison of the European community-approved procedure and conventional external quality assessment. *Clin Chem* 2006; 52: 1843-1847.
88. *Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M., et al.* Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404-411.
89. *Gadisseur A.P., Breukink-Engbergs W.G., van der Meer F.J., et al.* Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2639-2646.
90. *Siebenhofer A., Berghold A., Sawicki P.T.* Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2004; 91: 225-232.
91. *Gadisseur A.P., Kaptein A.A., Breukink-Engbergs W.G., et al.* Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 584-591.

ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

Мерцательная аритмия – наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца [1]. Многие больные с мерцательной аритмией имеют факторы риска ишемического инсульта и других артериальных тромбозов и по современным представлениям для предотвращения этих осложнений нуждаются в пожизненном использовании антагонистов витамина К (АВК) [1, 2]. При этом нередки случаи, когда у больных с мерцательной аритмией, принимающих АВК, возникает потребность в стентировании коронарных артерий, после которого показано достаточно длительное использование сочетания двух антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела [3-11]. В настоящее время представляется, что тройная антитромботическая терапия (сочетание ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и АВК) – наиболее эффективный режим предупреждения тромбоза стента с одной стороны и артериальных тромбозов при мерцательной аритмии с другой.

10 клинических исследований антитромботического лечения после ЧКВ у больных, получающих АВК, полные результаты которых были опубликованы, выполнены на небольшом количестве больных, ретроспективно, в одном лечебном учреждении [12-21]. Проведен также ретроспективный анализ двух крупных многоцентровых регистров GRACE и CRUSADE, включавших больных с недавним обострением коронарной болезни сердца [22,23]. Частота крупных кровотечений при использовании тройной антитромботической терапии в них варьировала от 1,1% до 15% за 30 дней, от 6,6 до 21% при лечении не менее года. По совокупным данным, полученным на 3413 больных, частота крупных кровотечений на сочетании АВК, аспи-

рина и клопидогрела составляет 4,6% за 30 дней и 10,3% за 6-12 месяцев [24]. При этом возникновение кровотечений было не обязательно связано с высокими значениями МНО и большинство из них оказались желудочно-кишечными. Факторами риска возникновения кровотечений являлись пожилой возраст, имевшееся ранее заболевание желудочно-кишечного тракта, а также применение блокаторов гликопротеинов П2/П1а по время коронарного стентирования. При тройной антитромботической терапии по сравнению с сочетанием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела риск кровотечений был достоверно выше примерно в 5 раз через 1, 6 и 9 месяцев. Очевидно, эти факты свидетельствуют не только о существенном риске серьезных кровотечений при тройной антитромботической терапии, но и указывают на целесообразность обратить особое внимание на защиту желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, по некоторым данным тройная антитромботическая терапия может быть сравнительно безопасной, по крайней мере, при ее краткосрочном применении и в случаях, когда МНО не превышает 2,5 [17, 20, 22, 25, 26]. При этом единственный доступный способ ограничить длительность тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования – не имплантировать стент, выделяющий антипролиферативные лекарства. Это данной ситуации по современным представлениям допустимо ограничить длительность добавления клопидогрела к АСК до 4-х и даже до 2-х недель [10, 11]. Однако для более определенного суждения о необходимости и безопасности тройной антитромботической терапии необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Накопленных фактов недостаточно, чтобы сопоставить безопасность тройной терапии с сочетанием АВК только с аспирином или только с клопидогрелом.

В настоящее время известны результаты трех контролируемых клинических исследований, продемонстрировавших безопасность возобновления терапии низкими (минимальными эффективными) дозами ацетилсалициловой кислоты (80-100 мг в сутки) в сочетании с ингибиторами протонного насоса после желудочно-кишечного кровотечения, возникшего на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе до 325 мг в сутки. При этом прием ацетилсалициловой кислоты в сочетании с эзомепразолом в дозе 20 мг 1 или 2 раза в сутки или лансопразолом в дозе 30 мг 1 раз в сутки возобновляли не ранее, чем через 6-8 недель активного противоязвенного лечения, после документированного заживления язвы и эрадикации *Helicobacter Pylori* [27-29]. Согласительный документ, подготовленный экспертами Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Коллегии гастроэнтерологов, опубликованный в 2008 году, предписывает применение ингибиторов протонного насоса для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений при применении двойной антитромбоцитарной терапии, а также сочетании антиагрегантов с антикоагулянтами, даже в случаях, когда нет других факторов риска желудочно-кишечных осложнений [30].

Вместе с тем, появились сообщения о возможном снижении антитромбоцитарного действия и клинической эффективности клопидогрела при его сочетании с ингибиторами протонного насоса. Однако по некоторым данным это нежелательное лекарственное взаимодействие, возникающее за счет угнетения изофермента цитохрома P450 2C19, участвующего в метаболизме клопидогрела, может касаться только сочетания клопидогрела с омепразолом [31-37]. Основываясь на накопленных фактах, Американская администрация по пищевым продуктам и лекарствам внесла в инструкцию по применению клопидогрела указание на нежелательность его сочетания с ингибиторами протонного насоса без крайней необходимости [38,39]. Аналогичное заявле-

ние было сделано и Европейским медицинским агентством [40]. Вместе с тем ряд экспертов подчеркивает, что указанные представления основаны на результатах анализа популяционных исследований (регистров) [41]. Известно, что это может стать источником серьезных заблуждений, поскольку при любом, самом изощренном статистическом анализе не удастся устранить многочисленные различия между больными, получавшими и не получавшими клопидогрел в не рандомизированном исследовании, которые сами по себе могут влиять на исход заболевания. Кроме того, при изучении баз данных крупных исследований CREDO и TRITON-TIMI 38 наличие подобной закономерности не подтвердилось. Очевидно, для окончательного суждения о наличии клинически значимого взаимодействия между клопидогрелом и ингибиторами протонного насоса необходимо дальнейшее изучение (новые сведения ожидаются в исследованиях OASIS 7/CURRENT и PLATO, а также при ретроспективном анализе крупного клинического исследования CAPRIE).

Чтобы максимально уменьшить риск кровотечений, современные рекомендации предписывают использовать минимальные эффективные дозы ацетилсалициловой кислоты (75-80 мг 1 раз в сутки), поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2-2,5 у больных без механических протезов клапанов сердца) и ограничиться минимально возможными сроками применения клопидогрела [6,9,24,42]. При этом советуют обратить особое внимание на строгий контроль МНО (у отдельных больных вплоть до ежедневного) [24].

Если риск кровотечения представляется неприемлемо высоким, можно думать о целесообразности отмены одного из компонентов тройной антитромботической терапии (АВК или одного из антиагрегантов). При этом следует учитывать, что отмена АВК приведет к заметной потере эффективности профилактики кардиоэмболического инсульта, в то время как отмена одного из антиагрегантов сильно отразится на способности предупредить тромбоз стента. Так, по данным крупного плацебо-контролируемого исследования ACTIVE W у больных с мерцатель-

ной аритмией и как минимум одним фактором риска инсульта сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела заметно уступало АВК в способности предупреждать ишемический инсульт и другие артериальные тромбоэмболии (2,15 против 1% и 0,43 против 0,1% указанных событий в год соответственно; $p < 0,01$) и не имело преимуществ в безопасности (частота крупных кровотечений заметно не различалась) [43]. Причем указанные факты имеют отношение в первую очередь к больным, принимавшим ранее АВК, у части из которых для целей исследования он был заменен на сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

При принятии решения об отмене АВК разумно учитывать риск возникновения ишемического инсульта, для оценки которого рекомендуется использовать шкалу CHADS₂ [1,2,44]. Опасность этого осложнения особенно высока при наличии инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, искусственном протезе клапана сердца, митральном стенозе, а также наличии тромба в ушке левого предсердия [1]. Очевидно, в этих случаях надо сделать все возможное, чтобы продолжить использование АВК. Кроме того, следует иметь в виду, что кардиоэмболический инсульт обычно достаточно обширный, причем его тяжесть меньше, а смертность за 30 суток ниже в случаях, когда он произошел на фоне адекватного лечения АВК (при значениях МНО выше 2) [45]. Кроме того, отдаленные последствия инсульта (выраженный неврологический дефицит, мнестические и эмоциональные расстройства, инвалидизация) обычно заметно хуже и менее обратимы, чем при кровотечении (если только в него не оказались вовлечены жизненно важные органы).

При принятии решения об отмене ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела следует учитывать, что АВК не обеспечивают надлежащей защиты от тромбоза стента и риск этого осложнения существенно возрастает при прекращении использования ацетилсалициловой кислоты и/или преждевременном прекращении приема клопидогрела [46]. Тромбоз стента наиболее часто возникает вскоре после его имплантации, однако для стентов, выделяющих антиро-

лиферативные лекарства, опасность тромбоза может сохраняться на протяжении нескольких лет. В целом частота позднего тромбоза стента представляется не слишком высокой (менее 1% в год), однако его последствия крайне неблагоприятны (заметно возрастает риск смерти и инфаркта миокарда) [46-50]. К факторам риска тромбоза стента относятся пожилой возраст, сахарный диабет, почечную недостаточность, низкую фракцию выброса левого желудочка, установку стента при остром коронарном синдроме, неоптимальные результаты стентирования (недораскрытие, дефекты наложения стентов, диссекция сосуда), стентирование протяженных, множественных стенозов, стенозов на бифуркации и в устье сосуда, стентирование мелких артерий, наложение стентов [46,48,51-54].

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

Какой из двух антиагрегантов предпочтительнее оставить для предотвращения тромбоза стента, в настоящее время не ясно. Отдельные группы экспертов рекомендуют предпочесть монотерапию клопидогрелом и отменить ацетилсалициловую кислоту [1]. Эти представления основываются на данных большей профилактической эффективности клопидогрела у больных с высоким риском осложнений атеросклероза, полученных при ретроспективном анализе крупного контролируемого клинического исследования CAPRIE, и мнении о более существенной роли клопидогрела в поддержании проходимос-

ти коронарной артерии. Кроме того, есть сведения о меньшей частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (включая кровотечения) при длительном приеме клопидогрела [55,56]. Вместе с тем, существуют свидетельства отсутствия преимущества у клопидогрела перед низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг в сутки) по способности спровоцировать крупное кровотечение [57]. Кроме того, клопидогрел уступал сочетанию низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и эзопреззола по способности предотвратить повторное желудочно-кишечное кровотечение, возникшее на фоне приема ацетилсалициловой кислоты [28]. Поэтому можно предполагать, что альтернативой монотерапии клопидогрелом у больных с высоким риском кровотечений может служить сочетание минимальной эффективной дозы ацетилсалициловой кислоты с ингибитором протонного насоса.

В целом, в ситуации неопределенности, когда любой из указанных выше компромиссов сопряжен с повышенным риском осложнений (серьезное кровотечение, кардиоэмболический инсульт или тромбоз стента), представляется оправданным привлечение больного к участию в принятии решения, которое должно учитывать его индивидуальные ценности и предпочтения. При этом врач должен предварительно изучить накопленные факты и быть готовым к обсуждению с больными доказательной базы, возможных подходов в конкретной ситуации, аргументов «за» и «против» для каждого из них. Факт этого обсуждения и основания для принятия решения желательно отразить в медицинской документации [58].

В 2008 году опубликовано соглашение экспертов по антитромботической терапии у больных с мерцательной аритмией, получающих АВК и подвергшихся коронарному стентированию [24]. В этом документе при выборе подхода у конкретного больного предложено учитывать клинические обстоятельства, в которых был установлен стент (плановая процедура или острый коронарный синдром), тип коронарного стента (обычный металлический или выделяющий антипролиферативные лекарства), а также риск кровотечений (таблица 3). Очевидно, стоит также учитывать

возможную локализацию кровотечения и его последствия у конкретного больного (если это позволяет сделать анализ имеющихся факторов риска). Существует несколько подходов к оценке риска кровотечений при применении длительном применении АВК. В указанном документе предложено использовать индекс, представленный в таблице 2 [59].

Вместе с тем, некоторые позиции, изложенные в данном документе, представляются спорными (в частности, предложение отменять один из антиагрегантов через 3-6 месяцев после установки стентов, выделяющих сиролimus или паклитаксел, в случаях, когда нет высокого риска кровотечений). По-видимому, для устранения имеющейся неопределенности необходимо появление новых фактов, в частности, индивидуализированной системы стратификации риска позднего тромбоза стентов. Не очевидно и предложение во всех случаях через 1 год перейти на монотерапию АВК с целевым МНО 2-3, в особенности у больных после обострения коронарной болезни сердца, когда нет высокого риска кровотечений. Остаются неясности и в отношении целесообразности широкого применения сочетания клопидогрела с ингибиторами протонного насоса (в особенности с омепразолом).

Ожидается, что важная дополнительная информация об использовании антикоагулянтов при коронарном стентировании у больных с мерцательной аритмией, получающих АВК, будет получена в продолжающемся многоцентровом проспективном регистре AFCAS [60]. В нем помимо оценки особенностей проводимого лечения во время процедуры будет проведено сопоставление эффективности и безопасности различных антитромботических режимов во время и после стентирования, различных типов стентов, а также бедренного и лучевого доступов при введении катетеров.

Кроме того, проводится открытое рандомизированное исследование WOEST, в котором у 496 больных, по разным показаниям получающих АВК, после коронарного стентирования сопоставляется применение сочетания АВК с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг 1 раз/сут и клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз/сут с со-

четанием АКВ и клопидогрела. При этом при использовании стентов, выделяющих лекарства, длительность использования клопидогрела должна составлять 1 год, в то время как для голуметаллических – 1 месяц. Первичной конечной точкой этого клинического испытания является частота кровотечений, вторичной – ишемические события [61]. Наконец, в открытом рандомизированном исследовании ISAR TRIPLE изучается

возможность уменьшить длительность тройной антитромботической терапии после установки стентов, выделяющих лекарства. В него планируется включить около 600 больных, нуждающихся в АВК, часть из которых будет получать тройную антитромботическую терапию на протяжении 6 недель, в то время как другие – на протяжении 6 месяцев [62].

Таблица 1

Шкала оценки риска инсульта у больных с мерцательной аритмией без поражения митрального клапана, протезов клапанов сердца или митральной вальвулопластики в анамнезе, не получающих антагонистов витамина К* (CHADS₂) [37, 38]

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

Примечание: ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения;

* некоторые больные получали ацетилсалициловую кислоту.

Таблица 2

Риск кровотечений при использовании антагонистов витамина К [52]

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

Таблица 3

Рекомендуемые антитромботические стратегии после коронарного стентирования у больных с мерцательной аритмией, нуждающихся в использовании антагонистов витамина К* [8]

Риск кровотечения	Клинические обстоятельства Выполнения процедуры	Тип стента	Рекомендация
Низкий или средний	Плановая	Голометаллический	1 месяц: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
	Плановая	Выделяющий лекарства	3 месяца (для сиролимуса) – 6 месяцев (для паклитаксела): АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 месяцев: АВК с МНО 2-3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
	ОКС	Голометаллический или выделяющий лекарства	6 месяцев: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 месяцев: АВК с МНО 2-3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
Высокий	Плановая	Голометаллический# §	2-4 недели: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3
	ОКС	Голометаллический#&	2-4 недели: АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут + ИПН До 12 месяцев: АВК с МНО 2-3 + клопидогрел 75 мг/сут** Пожизненно: монотерапия АВК с МНО 2-3

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, ИПН – ингибитор протонного насоса, ОКС – острый коронарный синдром, МНО – международное нормализованное отношение, АВК – антагонисты витамина К;

* количество баллов по шкале CHADS₂ ≥2 (риск кардиоэмболического инсульта >4% в год);

** в качестве альтернативы можно рассматривать сочетание АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут + ИПН;

не следует имплантировать стент, выделяющий антипролиферативные лекарства;

§ после имплантации стента, покрытого углеродом, следует рассмотреть сочетание АВК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут в течение 1 месяца с переходом на пожизненную монотерапию АВК с МНО 2-3;

& после имплантации стента, покрытого углеродом, следует рассмотреть сочетание АСК с МНО 2-3 + АСК ≤100 мг/сут в течение 6 месяцев с переходом на пожизненную монотерапию АВК с МНО 2-3.

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006; 48: 854-906.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28, 1598-1660.
6. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). JACC 2007; 7: e1-157.
7. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Доступно в Интернет на сайте www.acc.org.
8. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909-2345.
9. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 210-247.
10. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 172-209.
11. The Task Force for Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. Eur Heart J 2005; 26: 804-847.
12. Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A., et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. Eur Heart J 2007; 28: 726-732.
13. Orford J.L., Fasseas P., Melby S., et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. Am Heart J 2004; 147: 463-467.
14. Mattichak S.J., Reed P.S., Gallagher M.J., et al. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. J Intervent Cardiol. 2005; 18: 163-166.
15. Porter A., Konstantino Y., Iakobishvili Z., et al. Short-term triple therapy with aspirin, warfarin, and a thienopyridine among patients undergoing percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 2006; 68: 56-61.
16. Lip G.Y.H., Karpha M. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: the need for consensus and a management guideline. Chest 2006; 130: 1823-1827.
17. Karjalainen P.P., Porela P., Ylitalo A., et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy

- after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-732.
18. *DeEugenio D., Kolman L., DeCaro M., et al.* Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 691-696.
 19. *Rubboli A., Colletta M., Herzfeld J., et al.* Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 193-199.
 20. *Ruiz-Nodar J.M., Marin F., Hurtado J.A., et al.* Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation. *JACC* 2008; 51: 818-825.
 21. *Rogacka R., Chieffo A., Michev I., et al.* Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients taking chronic oral anticoagulation. *JACC* 2008; 1: 56-61.
 22. *Nguyen M.C., Lim Y.L., Walton A., et al.* Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007; 28: 1717-1722.
 23. *Wang T.Y., Robinson L.A., Ou F-S., et al.* Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*. 2008; 155: 361-368.
 24. *Rubboli A., Halperin J.L., Airaksinen K.E.J., et al.* Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Annals of Medicine*. 2008; 40: 428-436.
 25. *Rossini R., Musumeci G., Lettieri C., et al.* Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1618-1623.
 26. *Karthikeyan G., Yuan F., Pogue J., et al.* Addition of dual anti-platelet therapy to oral anticoagulation, in patients with atrial fibrillation, does not increase risk of major hemorrhage: analysis from the ACTIVE W study. *Eur Heart J* 2008; 29 (abstr. suppl.): 745
 27. *Chuen K., Lam H.K., Chu R.M., et al.* Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-2038.
 28. *Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C., et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244.
 29. *Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M., et al.* Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860-865.
 30. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
 31. *Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C., et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidigrel Aspirin) study. *JACC* 2007; 51: 256-260.
 32. *Gurbel P.A., Lau W.C., Tantry U.S.* Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. *JACC* 2007; 51: 261-263.
 33. *Sibbing D., Morath T., Stegherr J., et al.* Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719.
 34. *Sibbing D., Braun S., Morath T., et al.* Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *JACC* 2009; 53: 849-856.
 35. *Serebruany V., Goto S.* Clopidogrel and proton pump inhibitors: Gastric protection at expense of vascular benefit? *Thromb Haemost* 2009; 101:607-609.

36. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-944.
37. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; DOI: 10.1503/cmaj.082001. Доступно на: <http://www.cmaj.ca>.
38. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). January 26, 2009. Доступно на: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm.
39. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_plavix.pdf.
40. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>
41. Sue Hughes. EMEA issues warning on possible clopidogrel-PPI interaction, but is there really a problem? <http://www.theheart.org/article/980779.do>.
42. Holmes D.R., Kereiakes D.J., Kleiman N.S., et al. Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. *JACC* 2009; 54; 95-109.
43. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
44. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
45. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026.
46. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
47. Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G., et al. Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
48. Doyle B., Rihal C.S., O'Sullivan C.J., et al. Outcomes of Stent Thrombosis and Restenosis During Extended Follow-Up of Patients Treated With Bare-Metal Coronary Stents. *Circulation* 2007; 116: 000-000.
49. Stone G.W., Ellis S.G., Colombo A., et al. Offsetting Impact of Thrombosis and Restenosis on the Occurrence of Death and Myocardial Infarction After Paclitaxel-Eluting and Bare Metal Stent Implantation. *Circulation* 2007; 115: 2842-2847.
50. Stettler C., Wandel S., Allemann S., et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-948.
51. Kuchulakanti P.K., Chu W.W., Torguson R., et al. Correlates and Long-Term Outcomes of Angiographically Proven Stent Thrombosis With Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-1113.
52. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., et al. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
53. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K., et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimuseluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-678.

54. *van Werkum J.W., Heestermans A.A., Zomer A.C., et al.* Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry JACC 2009; 53: 1399-1409.
55. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
56. *Hirsh J., Bhatt D.L.* Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. Arch Intern Med 2004; 164: 2106-2110.
57. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T., et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.
58. *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.
59. *Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld S., et al.* Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. Am J Med 1998; 105: 91-99.
60. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00596570?term=AFCAS&rank=1>.
61. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769938?term=WOEST&rank=1>.
62. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00776633?term=ISAR+TRIPLE&rank=1>.

ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ЧАСТЬ 1)

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

В июне 2008 года опубликована обновленная версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии. Два раздела этого документа посвящены профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений [1, 2]. В сентябре того же года появилась обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии [3]. Представленный ниже текст составлен на основе указанных рекомендаций, являющихся наиболее авторитетными среди документов такого рода, которые в силу недавнего обновления отражают современное состояние проблемы.

Из-за несоответствия методик оценки клинического значения и степени доказанности рекомендаций в документах, подготовленных указанными группами экспертов, от воспроизведения цифровых и буквенных обозначений класса и уровня доказанности в этом изложении решено отказаться. При этом для подходов, признанных полезными, значение которых хорошо документировано, используются формулировки «показано», «необходимо», «хорошо доказана необходимость». Подходы, целесообразность которых менее очевидна, приводятся с формулировками «возможно использование», «вероятна целесообразность». В случаях, когда накопленные факты не позволяют прийти к определенным выводам, и рекомендации основаны в основном на согласии экспертов, используются формулировки «можно предположить», «не исключена целесообразность».

Первая часть сообщения содержит данные о профилактике тромбоза глубоких вен нижних

конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

1. Введение в проблему

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) обычно является следствием миграции тромба в легочную артерию из системы нижней и верхней полой вены. Не тромботические легочные эмболии (септическая, жировая, воздушная и другие) встречаются достаточно редко.

Венозный тромбоз — почти обязательное условие возникновения ТЭЛА. При этом наиболее частый источник легочной тромбоэмболии — тромбоз глубоких (обычно проксимальных) вен нижних конечностей (до 90% случаев), хотя возможны и другие источники эмболизации (тромбоз нижней полой вены, тромбоз большой подкожной вены, когда тромб распространяется за сафено-фemorальное соустье, тромбоз глубоких вен (ТГВ) верхних конечностей, тромб в правых полостях сердца). По современным представлениям ТГВ и ТЭЛА — венозные тромбоэмболические осложнения — одно заболевание, объединенное общностью патогенеза, а также сходством подходов к диагностике и лечению.

Комплекс патологических состояний, возникающих после ТГВ и ТЭЛА, помимо высокого риска рецидива, включает посттромбофлебитический синдром и хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию. При этом риск рецидива может сохраняться достаточно долго, а клинические проявления посттромбофлебитического синдрома и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии обычно появляются спустя месяцы и годы после эпизода венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии.

2. Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

2.1. Общие подходы

Основная цель профилактики состоит в предупреждении ТГВ нижних конечностей как основного источника эмболизации легких. Первичную профилактику необходимо проводить у всех больных с достаточно высоким риском этого осложнения.

Чтобы внедрить профилактические подходы в практику работы лечебного учреждения, каждый стационар должен разработать и письменно сформулировать стратегию профилактики венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии для всех групп высокого риска вне зависимости от подразделения, где осуществляется лечение конкретного больного. При этом хорошо доказана польза от применения компьютерных программ и заранее отпечатанных предписаний, напоминающих врачу о необходимости профилактики у конкретного больного с учетом его принадлежности к той или иной группе риска. Кроме того, рекомендуется осуществлять регулярные проверки адекватности использования профилактики (аудит) с последующей разработкой мер по устранению найденных недостатков.

Факторы риска. Венозный тромбоз может возникнуть при нарушении кровообращения (застой крови), повреждении эндотелия сосудистой стенки, повышенной способности крови образовывать тромбы (гиперкоагуляция), а также при сочетании этих причин. Наиболее значимыми для возникновения венозного тромбоза является гемодинамические нарушения (застой крови). В этих условиях ключевую роль в формировании тромба играет активация процессов свертывания крови, приводящая к образованию фибрина.

Факторы, свидетельствующие о повышенной вероятности возникновения ТГВ нижних конечностей, включают:

- пожилой возраст (риск прогрессивно растет, начиная с 40 лет);
- обстоятельства, связанные с хирургическим вмешательством или травмой;

- наличие острого нехирургического заболевания;
- сопутствующую патологию, в том числе врожденные или приобретенные нарушения свертывания крови, предрасполагающие к тромбообразованию (тромбофилии).

У хирургических больных риск ТГВ нижних конечностей зависит от обширности вмешательства (выше при крупных операциях) и его локализации (наиболее высок при операциях в области живота, таза, на нижних конечностях). Кроме того, имеют значение техника выполнения и длительность процедуры, особенности анестезии (при общей выше, чем при нейроаксиальной), наличие инфекционных осложнений, дегидратации, а также степень и длительность иммобилизации.

Основные клинические факторы риска, не связанные с операцией или травмой, представлены в табл. 1. Кроме того, о повышенном риске ТГВ нижних конечностей свидетельствует необходимость госпитализации, косвенно указывающая на тяжесть заболевания и обычно приводящая к дополнительному ограничению двигательного режима.

Вероятность венозного тромбоза заметно увеличивается, если у больного имеется врожденная тромбофилия (табл. 2). С наличием тромбофилии могут быть связаны многие случаи «неожиданного» ТГВ и ТЭЛА (в частности, возникающие у лиц молодого возраста, не имеющих серьезных клинических факторов риска).

Лабораторный поиск наличия тромбофилий следует проводить в следующих случаях [4]:

- при первом эпизоде ТГВ и/или ТЭЛА, возникшем без провоцирующих факторов;
- при ТГВ и/или ТЭЛА, возникших на фоне действия провоцирующего фактора у лиц моложе 50 лет;
- при ТГВ и/или ТЭЛА, возникших во время применения оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии или беременности (поиск следует осуществлять как минимум через 2 месяца после родов или прекращения приема гормональных препаратов);

Таблица 1

Основные клинические факторы риска ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА

• Инсульт и/или паралич/парез нижних конечностей
• Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)
• Тяжелое заболевание легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких)
• Сепсис
• Острая инфекция
• Активный рак (мозга, аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек)
• Лечение рака (гормональные препараты, химиотерапия, рентгенотерапия)
• Сдавление вен (опухоль, гематома, патология артерий)
• Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе
• Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
• Постельный режим (более 3 суток), длительное положение сидя
• Применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия
• Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
• Артрит суставов нижних конечностей
• Воспалительное заболевание толстого кишечника
• Нефротический синдром
• Миелопролиферативные заболевания
• Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
• Антифосфолипидный синдром
• Ожирение
• Варикозное расширение вен нижних конечностей
• Катетер в центральной вене
• Беременность и до 6 недель после родов

- при повторных эпизодах ТГВ и/или ТЭЛА;
- при рецидивирующем поверхностном тромбофлебите, когда нет рака и варикозного расширения вен;
- при венозном тромбозе необычной локализации (церебральный венозный синус, мезентериальные или печеночные вены, окклюзия вен сетчатки в возрасте моложе 50 лет);
- у асимптомных родственников первой линии больных с клинически выраженной тромбофилией (особенно важно для женщин в детородном возрасте);
- при ТГВ и/или ТЭЛА у детей.

В большинстве случаев нет необходимости в поиске тромбофилии у больных, для которых

уже принято решение о неопределенно долгом использовании антагонистов витамина К, а также перед операцией (за исключением лиц с ТГВ и/или ТЭЛА неизвестной этиологии в анамнезе или семейным отягощением по этому заболеванию).

Клиническое значение различных факторов, предрасполагающих к возникновению венозного тромбоза, не одинаково. С наиболее высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений (увеличение вероятности более чем в 10 раз) связывают наличие перелома бедра или голени, операции протезирования тазобедренного или коленного суставов, крупные операции в общей хирургии, крупную травму, повреждение спинного мозга. Риск считается умеренным (увеличение вероятности венозных тромбоэмболических осложнений в 2-9 раз) при артроскопических

Таблица 2

Распространенность врожденных тромбофилий и связанный с ними риск ТГВ и/или ТЭЛА

Тромбофилия	Распространенность (%)		Относительный риск
	в популяции	при ТГВ и/или ТЭЛА	
Дефицит антитромбина	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	11	25	5
Мутация протромбина G20210A	1-2	4-7	2-3
Гипергомоцистеинемия	5	10	2,5

операциях на коленном суставе, нахождении катетера в центральной вене, инсульте с параличом, раке, химиотерапии, хронической сердечной или дыхательной недостаточности, использовании оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии, в послеродовом периоде (до 6 недель после родов), при венозных тромбоэмболических осложнениях в анамнезе, тромбофилии. Менее значимыми (увеличение вероятности венозных тромбоэмболических осложнений менее чем в 2 раза) представляются лапароскопические операции, постельный режим более 3 суток, длительное сидение (например, продолжительные поездки в машине, авиаперелеты), пожилой возраст, ожирение, беременность до родов, наличие варикозных вен нижних конечностей. При сочетании факторов риска опасность венозного тромбоза увеличивается.

Хотя злокачественные новообразования являются одним из важнейших факторов риска возникновения и рецидивирования венозных тромбоэмболических осложнений, проводить активный поиск рака у всех больных с первым не спровоцированным эпизодом венозного тромбоза и/или ТЭЛА не рекомендуется.

Подходы к стратификации риска ТГВ нижних конечностей

Возможны три подхода к стратификации риска ТГВ нижних конечностей и оценке целесообразности профилактики у конкретного больного.

1. Отнесение больного к одной из заранее определенных групп риска и осуществление профилактики у всех больных, относящихся к этой группе (если нет противопоказаний). В настоящее время этот подход следует считать оптимальным (имеющим наилучшее соотношение стоимости и эффективности, а также, возможно, наиболее безопасный).

2. Оценка риска на основании совокупности предрасполагающих факторов, имеющих у конкретного больного. Для этого разработаны различные схемы (модели), в том числе предусматривающие использование компьютера. Хотя такой подход более индивидуализирован, он имеет существенные недостатки. В частности, нет единого мнения о весомости различных факторов риска венозного тромбоза и их сочетания. Кроме того, действенность большинства предложенных схем индивидуальной стратификации риска не проверена в проспективных клинических исследованиях.

3. Активное наблюдение за больными с повышенной вероятностью ТГВ (частое повторное обследование) и начало медикаментозной профилактики в случаях, когда возникнет подозрение на наличие тромбоза. Этот подход иногда используется у больных с противопоказаниями к применению антикоагулянтов, а также при опасениях, что дооперационное введение антикоагулянтов серьезно повысит риск кровотечений. Вместе с тем ему присущи серьезные ограничения. В частности, он дорогостоящ и малодоступен, а чувствительность современных методов

неинвазивной диагностики венозного тромбоза у бессимптомных больных недостаточно высока. Кроме того, при выявлении венозного тромбоза необходима уже не профилактика, а лечение, предполагающее длительное применение лечебных доз антикоагулянтов, что приемлемо далеко не во всех случаях.

Способы профилактики ТГВ нижних конечностей и легочной тромбоэмболии

1. Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота). Профилактическая эффективность ацетилсалициловой кислоты, хотя и не исключается, недостаточно хорошо документирована и по имеющимся данным заметно ниже, чем у антикоагулянтов. Поэтому в качестве единственного способа профилактики ее использовать не следует.

2. Антикоагулянты. Антикоагулянты обладают хорошо доказанной профилактической эффективностью (позволяют уменьшить риск ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА примерно наполовину) и должны применяться у всех больных с повышенным риском ТГВ, не имеющих противопоказаний. Следует использовать профилактические (низкие) дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса, а в некоторых случаях — прием внутрь антагонистов витамина К. Особенности применения этих препаратов зависят от показаний к проведению профилактики и изложены в разделах 2.2, 2.3, а также Приложении.

3. Механические способы профилактики. Механические способы профилактики ТГВ нижних конечностей следует использовать, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за неприемлемо высокого риска кровотечений. У больных с особенно высоким риском венозного тромбоза есть основания применять их в сочетании с антикоагулянтами. Накопленные факты поддерживают использование эластических чулков, обеспечивающих градуальное сдавление нижних конечностей (компрессионный трикотаж), а также двух инструментальных способов (перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, а в некоторых случаях — венозный

насос для стопы).

Чтобы эти способы были эффективными, необходимо уделять особое внимание методике их применения и надлежащей приверженности к лечению со стороны больного (в частности, делать перерыв в применении механических методов можно только на короткое время в течение дня при ходьбе или купании). Кроме того, необходимо следить, чтобы не создавалось препятствия расширению двигательного режима.

4. Ранее прекращение постельного режима. Подход к ведению больных, предусматривающий быстрое расширение двигательного режима, является одним из условий успешной профилактики ТГВ нижних конечностей и должен практиковаться во всех случаях, когда это возможно. Однако у больных с высоким риском венозного тромбоза подобный подход не должен быть единственным способом профилактики, поскольку не обеспечивает достаточной защиты.

Подходы к стратификации риска и профилактике венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии в стационаре представлены в табл. 3.

2.2. Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических больных

В данном разделе указаны лекарственные средства, рекомендуемые для профилактики ТГВ нижних конечностей у различных категорий хирургических больных. Однако каждый из препаратов имеет особенности, касающиеся показаний, подходов к дозированию и длительности использования. Они изложены в рекомендациях производителя и Приложении.

Время начала профилактики. Медикаментозная профилактика может быть начата за некоторое время до или после инвазивного вмешательства. Рекомендуемый подход зависит от выбранного препарата и характера оперативного лечения.

Механическую профилактику надо начать до операции, продолжать во время и после нее вплоть до восстановления двигательной активности. У больных с травмой и высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений ме-

Таблица 3

Стратификация риска и профилактика ТГВ нижних конечностей в стационаре

Степень риска	Примерный риск ТГВ нижних конечностей без профилактики*	Способ профилактики
Низкий — Небольшая операция у подвижных больных. — Нехирургические полностью подвижные больные.	<10%	— Специальные меры не требуются. — Раннее и активное расширение двигательного режима.
Умеренный — Большинство общехирургических больных, открытые гинекологические или урологические операции. — Нехирургические больные на постельном режиме или с тяжелым заболеванием.	10-40%	— НФГ подкожно по 5000 МЕ 2-3 раза/сут. — НМГ (в дозах, рекомендуемых производителем). — Фондапаринукс. — Механические методы (при высоком риске кровотечений).**
Высокий — Артропластика бедренного или коленного сустава, операции при переломе бедра, крупная травма, повреждение спинного мозга.	40-80%	— НМГ (в дозах, рекомендуемых производителем). — Фондапаринукс. — Антагонисты витамина К. — Механические методы (при высоком риске кровотечений).**

Примечания. * - по данным скрининга с использованием объективных методов у бессимптомных больных; ** - как только высокий риск кровотечений уменьшится до приемлемого, следует рассмотреть возможность начала медикаментозной профилактики с помощью антикоагулянтов.

ханическую профилактику следует начать как можно быстрее при поступлении в стационар.

Нейроаксиальная анестезия или анальгезия. Хорошо доказана необходимость особой осторожности при дооперационном применении профилактических доз антикоагулянтов в случаях, когда планируется проведение нейроаксиальной анестезии или анальгезии. Можно предполагать, что для безопасного проведения процедуры следует придерживаться следующих мер предосторожности:

- если ожидаемое выполнение манипуляции приходится на период существенного угнетения гемостаза под влиянием антикоагулянтов, от этих процедур надо отказаться;
- введение спинального или эпидурального катетера должно быть отложено, пока антикоагулянтное действие введенного препарата не станет минимальным (для профилактической дозы низкомолекулярного гепарина это, по меньшей мере, через 8-12

часов после подкожной инъекции, когда введение осуществляется 2 раза/сут, и 18 часов при введении 1 раз/сут);

- возобновление профилактического введения антикоагулянтов должно быть отсрочено, если при первой установке спинальной иглы при аспирации было получено геморрагическое содержимое;
- удаление эпидурального катетера должно осуществляться, когда антикоагулянтное действие введенного гепарина минимально (обычно непосредственно перед временным планового введения очередной дозы препарата);
- применение антикоагулянтов должно быть отложено как минимум на 2 часа после удаления спинальной иглы или эпидурального катетера;
- необходимо тщательное мониторирование состояния больного с регулярной оценкой признаков сдавления спинного мозга;
- если подозревается спинальная гематома,

показано срочное дообследование и хирургическое вмешательство, чтобы предотвратить стойкую парализацию.

Если профилактика венозного тромбоза проводилась с помощью антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), необходимо отказаться от применения нейроаксиальной анестезии/анальгезии или не проводить ее раньше, чем через 48 часов после приема последней дозы препарата. Эпидуральный катетер можно удалять, только если значения МНО не достигают 1,5. Из-за недостаточной изученности до появления новых фактов длительно действующий антикоагулянт фондапаринукс не следует использовать во время продленной эпидуральной анестезии, пока катетер не будет удален.

Желательно, чтобы каждое лечебное учреждение, в котором применяется нейроаксиальная спинальная анестезия/анальгезия, разработало письменные протоколы, предписывающие порядок действий, когда данный метод обезболивания сочетается с использованием антикоагулянтов.

Вероятна целесообразность придерживаться тех же правил при выполнении блокады глубокого периферического нерва.

Общая хирургия. Больные с низким риском венозных тромбозных осложнений (небольшие процедуры при отсутствии дополнительных факторов риска). Использование специальных методов профилактики не показано. Следует стремиться к раннему восстановлению подвижности.

Больные с умеренным риском венозных тромбозных осложнений (крупные операции при доброкачественном заболевании). Хорошо доказана необходимость профилактики с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина или фондапаринукса.

Больные с более высоким риском венозных тромбозных осложнений (крупные операции по поводу рака). Хорошо доказана необходимость профилактики с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина (подкожно в дозе 5000 МЕ 3 раза/сут) или фондапаринукса.

Больные с наиболее высоким риском венозных тромбозных осложнений (многочисленные факторы риска). Рекомендуется сочетание медикаментозной профилактики с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина (подкожно в дозе 5000 МЕ 3 раза/сут) или фондапаринукса с механическими способами (эластические чулки и/или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей).

При высоком риске кровотечений показано использование механических способов профилактики (эластические чулки или перемежающаяся пневматическая компрессия) с началом введения антикоагулянтов как только опасность кровотечений уменьшится.

В исследованиях, доказавших целесообразность профилактики в общей хирургии, препараты гепарина вводились за 1-2 часа до операции, фондапаринукс — через 6 часов после вмешательства. Существенных различий между этими режимами не отмечено. После крупных операций профилактические мероприятия должны осуществляться до выписки. У отдельных больных с наиболее высоким риском венозного тромбоза и легочной тромбозной эмболии (операции по поводу рака, венозные тромбозные осложнения в анамнезе) вероятно целесообразность продления введения низкомолекулярного гепарина вплоть до 28 суток (доказательная база существует для подкожного введения эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз/сут и далтепарина в дозе 5000 МЕ 1 раз/сут).

Сосудистая хирургия. Можно предполагать, что при сосудистых операциях у больных без дополнительных факторов риска венозных тромбозных осложнений специальные методы профилактики нецелесообразны. Показано раннее восстановление подвижности. С учетом фактов, полученных в общей хирургии, у больных с дополнительными факторами риска возможно использование профилактических доз низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина или фондапаринукса.

Гинекологические операции. При небольших гинекологических операциях и лапароскопичес-

ких процедурах у больных без дополнительных факторов риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений специальные методы профилактики не требуются. Показано раннее восстановление подвижности.

При лапароскопических процедурах у больных с дополнительными факторами риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений возможно использование профилактической дозы низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина, перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей или эластических чулков.

При крупных гинекологических операциях по поводу доброкачественного заболевания у больных без дополнительных факторов риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений показано применение профилактической дозы низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина или перемежающейся пневматической компрессии.

При обширных операциях по поводу рака и у больных с дополнительными факторами риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений показано применение профилактической дозы низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина (подкожно в дозе 5000 МЕ 3 раза/сут) или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Возможно сочетание медикаментозной профилактики с использованием эластических чулков или перемежающейся пневматической компрессией нижних конечностей. Возможно также применение фондапаринукса.

После крупных операций профилактические мероприятия должны осуществляться до выписки. У отдельных больных с наиболее высоким риском венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии (операции по поводу рака, тромбозов и тромбоэмболические осложнения в анамнезе) не исключено более длительное введение низкомолекулярного гепарина (вплоть до 28 суток).

Урологические операции. При урологических операциях с низким риском венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (в частности, трансуретральные процедуры) специальные методы профилактики не требуются. Необходимо

стремиться к раннему восстановлению подвижности.

При крупных, открытых урологических операциях рекомендуется профилактика с использованием нефракционированного гепарина, эластических чулков и/или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Возможно использование низкомолекулярного гепарина, фондапаринукса, а также сочетание медикаментозных и механических способов профилактики.

У больных с продолжающимся кровотечением или высоким риском кровотечения показано использование эластических чулков и/или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется начать фармакологическую профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

Стандартная длительность профилактики — до выписки из стационара. Целесообразность более продолжительного введения антикоагулянтов не изучена.

Лапароскопические операции. При лапароскопических операциях у больных без дополнительных факторов риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений специальные методы профилактики не рекомендуются. Показано раннее восстановление подвижности. У больных с дополнительными факторами риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений показана профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина, фондапаринукса, перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей или эластических чулков. Предполагается, что способ их использования должен быть таким же, как в общей хирургии.

Операции по удалению части желудка или тонкой кишки для снижения веса. Рекомендуется профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина (подкожно в дозе 5000 МЕ 3 раза/сут), фондапаринукса или сочетание фармакологических методов с перемежающейся пневматической компрессией нижних конечностей. Предполагается, что способ их использования должен быть таким же, как в общей хирургии.

Можно предполагать, что у больных с выраженным ожирением оправдано использование более высоких, чем обычно, доз низкомолекулярного или нефракционированного гепарина (смотри Приложение 1).

Грудная хирургия. При крупных торакальных операциях рекомендуется профилактика с помощью низкомолекулярного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса. Предполагается, что способ их использования должен быть таким же, как в общей хирургии.

У больных с высоким риском кровотечения рекомендуется использование эластических чулков и/или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей.

Шунтирование коронарных артерий. Рекомендуется профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина, низкомолекулярного гепарина, эластических чулков или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Больные с операциями на сердце имеют повышенный риск возникновения иммунной тромбоцитопении, поэтому можно предполагать, что есть смысл предпочесть низкомолекулярный гепарин нефракционированному. Кроме того, рекомендуется регулярное определение числа тромбоцитов в крови.

У больных с высоким риском кровотечений рекомендуется применение эластических чулков или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей.

Ортопедическая хирургия. Крупные ортопедические операции (протезирование тазобедренного и коленного суставов, операция при переломе бедра) очень часто становятся причиной венозных тромбоемболических осложнений. Необходимость профилактики у этой категории больных хорошо доказана.

При использовании низкомолекулярного гепарина профилактика может быть начата как до (первая инъекция обычно за 10-12 часов или накануне вечером), так и после операции (первая инъекция обычно через 12-24 часа). При применении фондапаринукса первое введение следует осуществить или через 6-8 часов после операции или на следующий день. В целом, чем меньше время между введением препарата и окончанием

операции, тем больше эффективность профилактики с одной стороны и риск кровотечений с другой. Начинать вводить низкомолекулярный гепарин и фондапаринукс после операции можно не ранее, чем будет обеспечен первичный гемостаз.

Свидетельств существенных различий в эффективности и безопасности до- и послеоперационного начала профилактики не получено и оба подхода широко практикуются. К преимуществам послеоперационного начала профилактики относится возможность свободного выбора техники регионарной анестезии, проведения операции в день госпитализации и отсутствие дополнительного фактора, способствующего интраоперационному кровотечению.

Применение доплеровской ультрасонографии для поиска венозного тромбоза перед выпиской у бессимптомных больных не показано.

Плановое протезирование тазобедренного сустава. Хорошо доказана необходимость широкого применения одного из следующих подходов.

(1) Низкомолекулярный гепарин подкожно в дозе, рекомендуемой для больных высокого риска. Первое введение за 12 часов до операции или через 12-24 часа после нее или введение половины дозы через 4-6 часов после операции с началом использования полной профилактической дозы на следующий день. Особенности использования каждого конкретного препарата изложены в рекомендациях производителя.

(2) Фондапаринукс подкожно в дозе 2,5 мг. Первое введение через 6-24 часа после операции, затем 1 раз/сут.

(3) Антагонисты витамина К (варфарин). Прием первой дозы до операции или после нее вечером того же дня, целевое МНО 2,5 (приемлем диапазон от 2 до 3).

Накопленные факты дают основания предполагать, что низкомолекулярные гепарины и, возможно, фондапаринукс, эффективнее антагонистов витамина К, но их применение сопряжено с несколько большей частотой кровотечений и гематом в области операционного разреза, что, скорее всего, связано с более быстрым началом действия низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса. Решение выбрать один из указанных препаратов может основываться на сооб-

ражениях стоимости, возможности регулярно контролировать МНО и планируемой продолжительности профилактики.

Хорошо доказана нежелательность использования ацетилсалициловой кислоты, декстрана, профилактической дозы нефракционированного гепарина, а также эластических чулков или венозного насоса для стопы в качестве единственных способов профилактики.

У больных с высоким риском кровотечений показано применение венозного насоса для стопы или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется начать фармакологическую профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

Хорошо доказана необходимость продолжения профилактики как минимум в течение 10 суток и вплоть до 35 суток после операции (особенно при высоком риске венозных тромбоэмболических осложнений). После крупных ортопедических операций риск венозных тромбоэмболических осложнений повышен как минимум в пожилом возрасте, у больных с венозным тромбозом или легочной тромбоэмболией в анамнезе, при ожирении, раке, задержке расширения двигательного режима. При длительном введении доказана целесообразность применения низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина, далтепарина), а также антикоагулянтов непрямого действия. Не исключено также использование фондапаринукса, однако этот подход недостаточно изучен.

Плановое протезирование коленного сустава. Хорошо доказана необходимость широкого применения низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе, рекомендуемой для больных высокого риска, фондапаринукса, а также антикоагулянтов непрямого действия (варфарина) с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3). В качестве альтернативы или дополнения к медикаментозным методам профилактики показано применение перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей.

Хорошо доказана нежелательность использования ацетилсалициловой кислоты, профилактической дозы низкомолекулярного гепарина, а

также венозного насоса для стопы. Убедительных свидетельств пользы эластических чулков нет.

У больных с высоким риском кровотечений показано применение перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей и возможно использование венозного насоса для стопы. Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется начать фармакологическую профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

Хорошо доказана необходимость продолжения профилактики как минимум в течение 10 суток после операции. Не исключена также целесообразность продления профилактики вплоть до 35 суток (по крайней мере, при высоком риске венозных тромбоэмболических осложнений) за счет введения низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса или приема внутрь антагонистов витамина К.

Операции при переломе бедра. Хорошо доказана необходимость широкого применения фондапаринукса, а также низкомолекулярных гепаринов, антикоагулянтов непрямого действия (варфарина) с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) или профилактической дозы нефракционированного гепарина.

После перелома бедра риск ТГВ нижних конечностей заметно возрастает. Поэтому в случаях, когда операция откладывается, рекомендуется начать профилактику с использованием низкомолекулярного или нефракционированного гепарина сразу после госпитализации.

У больных с высоким риском кровотечений показаны механические способы профилактики. Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется начать фармакологическую профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

Хорошо доказана необходимость продолжения профилактики как минимум в течение 10 суток и вплоть до 35 суток после операции (особенно при высоком риске венозных тромбоэмболических осложнений). После крупных ортопедических операций риск венозных тромбоэмболических осложнений повышен как минимум в пожилом возрасте, у больных с венозным тромбозом или легочной тромбоэмболией

в анамнезе, при ожирении, раке, задержке расширения двигательного режима. При длительном введении доказана целесообразность применения фондапаринукса. Не исключено также применение низкомолекулярных гепаринов или антагонистов витамина К, однако этот подход недостаточно изучен.

Артроскопия коленного сустава. Можно предполагать, что у больных без дополнительных факторов риска тромбозомболических осложнений специальные методы профилактики не требуется. Показано ранее восстановление подвижности. При наличии факторов риска или после осложненной процедуры рекомендуется использовать профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина.

Плановые операции на позвоночнике. Можно предполагать, что у больных без дополнительных факторов риска тромбозомболических осложнений специальные методы профилактики не требуется. Показано ранее восстановление подвижности. При наличии дополнительных факторов риска (пожилой возраст, рак, наличие неврологического дефицита, венозные тромбозомболические осложнения в анамнезе, хирургический доступ через переднюю брюшную стенку) рекомендуется профилактика с использованием нефракционированного гепарина (начало введения после операции), низкомолекулярного гепарина (начало введения после операции) или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. В качестве альтернативы можно рассматривать эластические чулки. Можно предполагать, что у больных с многочисленными факторами риска стоит сочетать медикаментозные и механические способы профилактики.

Нейрохирургия. При крупных нейрохирургических вмешательствах показана профилактика с использованием перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. В качестве альтернативы не исключается применение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина после операции (однако при этом ожидается увеличение частоты внутричерепных кровотечений, большинство из которых возникает в первые двое суток после операции).

У больных с особенно высоким риском венозных тромбозомболических осложнений возможно сочетание механических и фармакологических способов профилактики.

В ряде лечебных учреждений во время операции и в первые сутки после нее используют механическую профилактику, на вторые сутки выполняют компьютерную томографию и при отсутствии внутричерепного кровотечения переходят на введение гепарина или добавляют его к механической профилактике.

Травматология. Профилактика венозного тромбоза показана всем больным с крупной травмой. Если нет противопоказаний, наилучшим способом являются низкомолекулярные гепарины или их сочетание с механическими способами профилактики. В большинстве случаев введение низкомолекулярного гепарина может быть начато в первые 36 часов после травмы, когда достигнут первичный гемостаз. Повреждение головы без открытого или внутричерепного кровотечения, разрыв или контузия внутренних органов (таких как легкие, печень, селезенка или почки), забрюшинная гематома при переломе костей таза или полное повреждение спинного мозга сами по себе не являются противопоказанием к профилактическому применению низкомолекулярного гепарина, если нет продолжающегося кровотечения. Профилактику не следует откладывать из-за планируемого хирургического вмешательства, и она не должна прекращаться перед большинством инвазивных процедур.

При продолжающемся кровотечении или высоком риске кровотечения (включая возможную или очевидную спинальную гематому при частичном повреждении спинного мозга) следует использовать перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей, или, возможно, эластические чулки, хотя их эффективность заметно ниже. Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется начать медикаментозную профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

Профилактику следует продолжать до выписки. При этом у больных с нарушенной подвижностью, проходящих длительную реабилитацию в стационаре, можно предполагать целесообраз-

ность продленного введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина. Если период пребывания в стационаре, включая реабилитацию, превышает 2 недели, риск венозных тромбоэмболических осложнений сохраняется, риск кровотечений низкий и в ближайшем будущем не планируется инвазивных вмешательств, не исключен переход на антагонисты витамина К с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3). Фактов в поддержку продолжения профилактики после выписки пока нет.

Профилактическое применение кава-фильтра не рекомендуется.

Широкое использование доплерографической ультрасонографии для поиска бессимптомного ТГВ нижних конечностей не рекомендуется. Этот подход возможен у больных с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений (повреждение спинного мозга, перелом нижней конечности или костей таза, крупная травма головы), которые не получают профилактики или она не оптимальна.

Острое повреждение спинного мозга. Необходимость профилактики венозного тромбоза при остром повреждении спинного мозга хорошо доказана. Как только будет достигнут первичный гемостаз, рекомендуется использование низкомолекулярного гепарина. В качестве альтернативы рекомендуется перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей в сочетании с профилактической дозой нефракционированного или низкомолекулярного гепарина. У больных с неполным повреждением спинного мозга и спинальной гематомой по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии, начало введения низкомолекулярного гепарина должно быть отсрочено на 1-3 суток. Начало подбора дозы антагонистов витамина К у таких больных, по-видимому, желательнее отсрочить как минимум на 1 неделю после травмы.

В ранние сроки после травмы, когда антикоагулянты противопоказаны из-за высокого риска кровотечения, необходимо использовать механические методы профилактики (перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей и/или эластические чулки). Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется

начать медикаментозную профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

Изолированное использование профилактической дозы нефракционированного гепарина противопоказано.

Профилактическое применение кава-фильтра не рекомендуется.

Применение доплерографической ультрасонографии для поиска бессимптомного ТГВ нижних конечностей может быть оправдано, когда начало профилактики задерживается на несколько дней из-за высокого риска кровотечений.

У больных, проходящих реабилитацию, рекомендуется продлить введение профилактической дозы низкомолекулярного гепарина или перейти на антагонисты витамина К с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3). Рекомендуемая длительность профилактики — как минимум 3 месяца или до окончания фазы реабилитации в стационаре.

Изолированная травма ног ниже колена. Хотя у больных с травмой ног ниже колена (в особенности с разрывом Ахиллова сухожилия) профилактическое использование низкомолекулярного гепарина снижает частоту бессимптомного ТГВ в области икр, клиническое значение этого эффекта в настоящее время не определено. До появления новых данных решение о целесообразности и длительности профилактики (до выписки или восстановления двигательной активности) должно приниматься в индивидуальном порядке. Широкое применение профилактических мероприятий представляется скорее ненужным.

Ожоги. Профилактика показана больным с ожогами, имеющим как минимум один дополнительный фактор риск венозных тромбоэмболических осложнений (пожилой возраст, патологическое ожирение, распространенные ожоги, ожоги нижних конечностей, дополнительная травма нижних конечностей, использование катетера в бедренной вене и/или длительная иммобилизация). С учетом результатов, полученных на других группах больных, рекомендуется использование низкомолекулярного или нефракционированного гепарина. Начать введение этих препаратов надо, как только это станет безопасным. У больных с высоким риском кровотечений

показаны механические способы профилактики (перемежающей пневматической компрессии нижних конечностей и/или эластические чулки), пока риск не снизится.

2.3. Первичная профилактика венозных тромбозных осложнений у нехирургических больных

Большинство больных, госпитализированных с острым нехирургическим заболеванием (или обострением хронического нехирургического заболевания), имеют как минимум один фактор риска венозного тромбоза.

Риск ТГВ нижних конечностей наиболее высок при инсульте и/или параличе/парезе нижних конечностей, дыхательной недостаточности с необходимостью ИВЛ, сепсисе, а также многочисленных факторах риска (смотри рисунок).

В настоящее время хорошо доказана необходимость медикаментозной профилактики ТГВ нижних конечностей как минимум у следующих категорий остро заболевших нехирургических больных:

- госпитализированных с хронической сердечной недостаточностью или тяжелым заболеванием легких;
- вынужденных соблюдать постельный режим и имеющих как минимум один дополнительный фактор риска (активный рак, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспаление кишечника).

Дополнительное указание на целесообразность профилактики — возраст старше 40 лет.

Если профилактическое введение антикоагулянтов противопоказано, рекомендуются механические способы профилактики с использова-

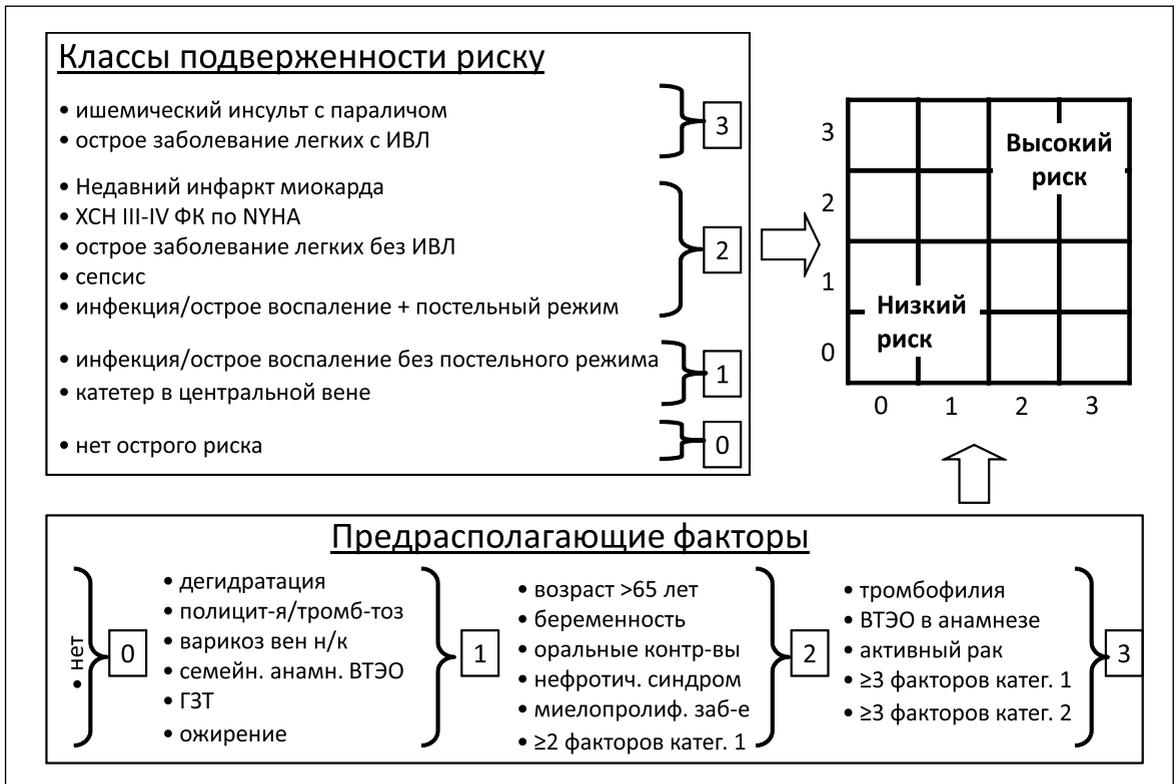


Рисунок. Индивидуальная оценка риска венозных тромбозных осложнений у нехирургических больных [4]

нием эластических чулков или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей.

Профилактику венозного тромбоза следует начать как можно быстрее после поступления в стационар.

При остром инсульте начало профилактики необходимо отсрочить до выполнения компьютерной томографии. В случаях, когда нет геморрагического инсульта, у больных с ограниченной подвижностью первую профилактическую дозу гепарина можно ввести в первые сутки госпитализации (если не проводилась тромболитическая терапия) или на следующий день (после тромболитической терапии первое введение гепарина должно быть отсрочено на 24 часа). Если антикоагулянты противопоказаны, рекомендуется использовать механические способы профилактики (перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей или эластические чулки).

При остром геморрагическом инсульте вместо антикоагулянтов следует использовать механические способы профилактики (предпочтительна перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей). Не исключено, что у стабильных больных профилактическую дозу гепарина можно начать вводить уже со второго дня после внутрисерпного кровоизлияния.

При современном лечении острого инфаркта миокарда целесообразность профилактики вероятна в случаях, когда постельный режим затягивается, и есть дополнительные факторы риска возникновения ТГВ нижних конечностей (например, декомпенсация сердечной недостаточности). При этом к подкожному введению профилактических доз нефракционированного или низкомолекулярного гепарина как минимум до прекращения постельного режима следует прибегать в случаях, когда больной не получает более высоких доз этих антикоагулянтов по другим показаниям и не используется фондапаринукс.

Для профилактики ТГВ нижних конечностей следует использовать подкожные инъекции нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД 3 раза/сут (контроля АЧТВ при этом не требуется), далтепарина в дозе 5000 МЕ 1 раз/сут,

эноксапарина в дозе 4000 МЕ (40 мг) 1 раз/сут или фондапаринукса в дозе 2,5 мг 1 раз/сут. Не исключено применение надропарина в дозе 2850 МЕ (0,3 мл) 1 раз/сут, однако доказательная база у этого препарата слабее и есть основания полагать, что больные с высоким риском венозных тромбозомических осложнений нуждаются в увеличении дозы. Так, в данной ситуации производитель рекомендует использовать 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг и 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг (смотри таблицу в Приложении). При прямом сопоставлении эноксапарин превосходил по профилактической эффективности нефракционированный гепарин у больных с высоким риском ТГВ нижних конечностей (включая ишемический инсульт). Сопоставления эффективности и безопасности других указанных антикоагулянтов не проводилось.

Хорошо доказана необходимость продолжать введение антикоагулянтов от 6 до 14 суток. У больных с сохраняющимися факторами риска венозного тромбоза (в частности, при длительном ограничении двигательного режима) не исключено продление профилактики вплоть до 6 недель (доказательная база существует для подкожного введения эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз/сут). Однако при этом ожидается увеличение частоты крупных кровотечений. В целом решение о продлении использования антикоагулянтов более двух недель следует принимать индивидуально с учетом оценки ожидаемой пользы (которая, очевидно, тем выше, чем больше риск венозного тромбоза), а также опасности кровотечений и их возможных последствий у конкретного больного.

Можно предполагать, что у больных с острым нехирургическим заболеванием и повышенным риском венозного тромбоза (например, в периоды ограничения двигательного режима) оправдано проведение медикаментозной профилактики и при амбулаторном лечении, однако достаточных фактов, позволяющих сформулировать показания для профилактики венозного тромбоза у больных вне стационара, пока не накоплено.

Особенности профилактики у больных раком. Рак — один из факторов риска венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии. Подходы к про-

Таблица 4

Индивидуальная оценка риска венозных тромбоземболических осложнений у госпитализированных больных [5]

Фактор риска	Число баллов
Рак	3
Венозные тромбоземболические осложнения в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейдена, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 минут)	2
Предписание соблюдать постельный режим, не связанное с необходимостью операции	1
Возраст старше 70 лет	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание. Доказана польза профилактики у больных со значениями индекса ≥ 4 .

филактике этих осложнений у хирургических и нехирургических больных изложены в разделах 2.2 и 2.3.

Модель индивидуальной оценки риска, клиническое значение которой оценено преимущественно у больных раком, приведена в табл. 4.

У больных с постоянным катетером в центральной вене применение низкомолекулярных гепаринов или низкой дозы антикоагулянтов непрямого действия (в частности, варфарина в фиксированной дозе 1 мг) для предупреждения тромбоза катетера не рекомендуется. До появления новых фактов у больных раком, получающих химиотерапию или гормональную терапию, использование профилактики для предупреждения венозных тромбоземболических осложнений не рекомендуется. Применение первичной профилактики с целью улучшения выживаемости не рекомендуется.

Особенности профилактики в отделениях интенсивной терапии. Оценка риска венозных тромбоземболических осложнений должна проводиться у всех больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Больным с умеренным риском (с нехирургической патологией, после общехирургических операций) показана профилактика с использованием низкомолекулярного или нефракционированного гепарина. Больным с высоким риском (с крупной травмой, после ортопедических операций) показана профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина.

У больных с высоким риском кровотечений показано применение эластических чулков и/или перемежающейся пневматической компрессии нижних. Когда риск кровотечения уменьшится, рекомендуется начать фармакологическую профилактику вместо механических способов или в дополнение к ним.

При переводе из отделения интенсивной терапии должны быть даны предписания по дальнейшей профилактике венозных тромбоземболических осложнений.

Профилактика при путешествиях на дальние расстояния. В настоящее время не накоплено достаточных данных для определенных рекомендаций по профилактике венозного тромбоза во время длительных авиаперелетов. Если авиаперелет продолжается более 8 часов, целесообразно избегать сдавливающей одежды вокруг нижних конечностей и талии, не допускать дегидратации и практиковать частые сокращения икроножных мышц. В случаях, когда риск венозных тромбоземболических представляется высоким, в дополнение к указанным мерам можно рассматривать применение правильно подобранных по размеру эластических чулков ниже колена, обеспечивающих градиент давления на уровне лодыжки 15-30 мм рт. ст., или однократную инъекцию профилактической дозы низкомолекулярного гепарина перед вылетом. Профилактическое использование ацетилсалициловой кислоты при длительных авиаперелетах не рекомендуется.

2.4. Особенности профилактики венозных тромбоземболических осложнений при беременности

Риск венозных тромбоземболических осложнений в пределах 4-6 недель после родов выше, чем во время беременности. Накопленные факты не позволяют судить о предпочтительности какого-либо из упомянутых ниже режимов медикаментозной профилактики. Для профилактики ТГВ во время беременности следует использовать низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, после родов возможно назначение антагонистов витамина К с поддержанием МНО на уровне 2,5 (2,0-3,0).

У беременных без тромбофилии, с единственным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе, связанным с обратимым фактором риска, который в настоящее время отсутствует, рекомендуется клиническое наблюдение (с использованием объективных методов диагностики при клиническом подозрении на венозные тромбоземболические осложнения) до родов и профилактическое введение антикоагулянтов после родов. Если преходящий фактор риска, связанный с венозным тромбоземболическим осложнением в анамнезе, был беременностью или заключался в использовании эстрогенов, не исключена целесообразность использования профилактической или промежуточной* дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина и на протяжении беременности с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

У беременных без тромбофилии, с единственным эпизодом идиопатического ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе, которые уже не получают лечебных доз антикоагулянтов, рекомендуется:

(1) использование профилактической или промежуточной дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяже-

* Более высокие, чем обычные профилактические, (промежуточные) дозы гепарина составляют для далтепарина 5000 МЕ подкожно 2 раза/сут, для эноксапарина подкожно 40 мг 2 раза/сут, для нефракционированного гепарина – подкожно 2 раза/сут с целью поддерживать анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл (10000 ЕД подкожно 2 раза/сут).

нии беременности до родов с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов или (2) клиническое наблюдение до родов и профилактическое введение антикоагулянтов после родов.

Аналогичный подход рекомендуется у беременных с тромбофилией и единственным эпизодом венозного тромбоза или легочной тромбоземболии в анамнезе, которые уже не получают лечебных доз антикоагулянтов. При этом наличие тромбофилий с высоким риском возникновения венозных тромбоземболических осложнений (дефицит антитромбина, длительное присутствие антифосфолипидных антител, сочетание гетерозиготности по варианту протромбина G20210A и фактору V Лейден или гомозиготность по этим нарушениям) свидетельствует в пользу целесообразности введения антикоагулянтов на протяжении всей беременности до родов с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

У беременных с более чем одним эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе, которые уже не получают лечебных доз антикоагулянтов, возможно использование профилактической, промежуточной или лечебной дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина на протяжении беременности до родов с применением антикоагулянтов после родов.

У беременных, которые получают лечебную дозу антикоагулянтов в связи с венозным тромбозом или легочной тромбоземболией в анамнезе, во время беременности рекомендуется:

(1) использовать лечебную дозу нефракционированного или низкомолекулярного гепарина,

(2) применять 75% лечебной дозы гепарина или

(3) перейти на промежуточную дозу гепарина

и после родов возобновить длительное лечение антикоагулянтами.

У беременных с ТГВ нижних конечностей в анамнезе возможно использование эластических чулков как во время беременности до родов, так и после них.

У беременных с тромбофилией, не имевших

венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе, возможно клиническое наблюдение до или использование профилактических доз низкомолекулярного или нефракционированного гепарина до родов с применением антикоагулянтов после родов. Решение о целесообразности дородовой профилактики должно приниматься с учетом индивидуальной оценки риска. Вероятна целесообразность дородовой профилактики у беременных с дефицитом антитромбина.

Кесарево сечение. У женщин без дополнительных факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений специальные методы профилактики не требуются. Показано раннее восстановление подвижности.

С учетом данных, полученных на других группах хирургических больных, можно полагать,

что при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска в период пребывания в родильном доме вероятно целесообразность профилактики с использованием низкомолекулярного или нефракционированного гепарина или механических способов (эластические чулки или перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей). При наличии многочисленных факторов риска возможно использование сочетания фармакологической профилактики с эластическими чулками и/или перемежающейся пневматической компрессией нижних конечностей. У отдельных больных с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений, когда существенные факторы риска сохраняются после родов, не исключено продление профилактики вплоть до 4-6 недель после родов.

3. Приложение

Дозы антикоагулянтов для парентерального введения при профилактике ТГВ и ТЭЛА

Препарат	Рекомендуемые дозы*
Нефракционированный гепарин	Контроль АЧТВ не требуется. <i>У нехирургических больных:</i> подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут**. <i>В общей хирургии у больных с умеренным риском:</i> подкожно 2500 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 2500 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 ЕД 2-3 раза/сут**. <i>В общей хирургии у больных с высоким риском:</i> подкожно 5000 МЕ за 2-4 часа до операции, затем 5000 МЕ через 6-8 часов после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза/сут.
Далтепарин	<i>У нехирургических больных:</i> подкожно 5000 МЕ 1 раз/сут. <i>В общей хирургии у больных с умеренным риском:</i> подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ 1 раз/сут. <i>В общей хирургии у больных с высоким риском:</i> (1) подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер. (2) подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ через 8-12 часов (но не ранее чем через 4 часа после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро. <i>В ортопедической хирургии:</i> (1) подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер. (2) подкожно 2500 МЕ за 2 часа до операции, затем 2500 МЕ через 8-12 часов (но не ранее чем через 4 часа после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро. (3) подкожно 2500 МЕ через 4-8 часов после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз/сут.

Окончание табл.

Препарат	Рекомендуемые дозы*
Надропарин	<i>У нехирургических больных с высоким риском:</i> подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг. <i>В общей хирургии:</i> подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2-4 часа до операции, затем 0,3 мл 1 раз/сут. <i>В ортопедической хирургии:</i> подкожно 38 МЕ/кг п/к за 12 ч до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз/сут на 2 и 3 сут после операции, с 4-х сут после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз/сут.
Эноксапарин	<i>У нехирургических больных:</i> подкожно 40 мг 1 раз/сут. <i>В общей хирургии у больных с умеренным риском:</i> подкожно 20-40 мг за 2 ч до операции, далее 1 раз/сут. [#] <i>В общей хирургии у больных с высоким риском:</i> подкожно 40 мг за 2 ч до операции, затем 40 мг 1 раз/сут. [#] <i>В ортопедической хирургии:</i> подкожно 40 мг за 12 ч до операции, затем 40 мг 1 раз/сут. [#]
Фондапаринукс	<i>У нехирургических больных:</i> подкожно 2,5 мг 1 раз/сут. <i>У хирургических больных:</i> подкожно 2,5 мг через 6-24 часа после операции, затем 1 раз/сут.

Примечания: препараты сгруппированы в соответствии с фармакологическими свойствами, НМГ перечислены по алфавиту;

* — приведенные схемы использования НФГ основаны на рекомендациях экспертов, для остальных лекарственных средств они соответствуют рекомендациям производителей;

** — полагают, что подкожное введение НФГ 3 раза/сут наиболее эффективно, в то время как введение 2 раза/сут, очевидно, несколько безопаснее;

[#] — для уменьшения риска кровотечений предлагают также следующие схемы введения эноксапарина:

(1) — В общей хирургии у больных с умеренным риском — подкожно 20 мг за 2 часа до операции или 40 мг за 12 ч до операции, или 20-40 мг через 12-24 часа после операции, далее 20-40 мг 1 раз/сут.

(2) — В общей хирургии у больных с высоким риском и в ортопедической хирургии — подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12-24 часа после операции, затем 40 мг 1 раз/сут.

Литература

1. 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.
2. 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.
3. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2276-2315.
4. Haas S.K. Venous Thromboembolic Risk and Its Prevention in Hospitalized Medical Patients. Semin Thromb Hemost 2002; 28: 577-583.
5. Kucher N., Koo S., Quiroz R., et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. N Engl J Med 2005; 352: 969-977.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

А.В. Сыров, С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов

Клинический госпиталь МСЧ ГУВД г. Москвы

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета, г. Москва

Острый коронарный синдром (ОКС) – форма ишемической болезни сердца, объединяющая ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). ОКСбпST включает в себя острый инфаркт миокарда без подъема сегмента «ST» и нестабильную стенокардию. Наиболее частым патофизиологическим механизмом развития ОКС является разрыв и/или эрозия атеросклеротической бляшки с последующим развитием интракоронарного тромбоза (атеротромбоза).

В экономически развитых странах ОКСбпST занимает первое место по заболеваемости и смертности. Только в США такой диагноз ежегодно ставится более чем 1 млн. 300 тыс. пациентов [2]. Диагноз нестабильной стенокардии базируется, прежде всего, на клинической картине болезни и характеризуется одним из следующих признаков [11]:

- 1) Развитие стенокардии в покое или при минимальной физической нагрузке.
- 2) Появление более тяжелых и частых приступов на фоне хронической стабильной стенокардии.
- 3) Впервые выявленная стенокардия (в течение последнего месяца).

Поскольку острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия имеют единый патогенетический механизм и отличаются лишь повышением уровня маркеров некроза миокарда в российских и международных рекомендациях [1, 2, 29] они объединены в единый синдром – ОКСбпST.

С практической точки зрения термин ОКСбпST означает, что врач не исключает разви-

тия острого инфаркта миокарда и планирует проводить соответствующую терапию [13].

Вопросы классификации, диагностики, патогенетического механизма ОКСбпST подробно изучены в работах *E. Braunwald* [10-13, 31]. Развития ОКС обусловлено резким несоответствием потребности и поступления кислорода к миокарду.

Наиболее частым патогенетическим механизмом развития ОКСбпST является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии [41]. Тромб образуется в месте разрыва или повреждения поверхности атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и состава липидного ядра, прочности фиброзной капсулы, а также выраженности местной воспалительной реакции и напряжения стенки сосуда. Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Содержимое атеросклеротической бляшки характеризуется высокой тромбогенностью. При повреждении бляшки попадание ее содержимого в кровоток приводит к активизации тромбоцитов и формированию тромбоцитарного агрегата в месте повреждения. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии вызывается ее спазмом и/или формированием тромбоцитарного “белого” тромба (то есть является обратимым), развивается клиническая картина нестабильной стенокардии или ОИМ без зубца Q. Образование красного тромба с полной окклюзией коронарной

артерии приводит к развитию ОИМ с зубцом Q. Это определяет необходимость разделения ОКС на ОКС с подъемом ST и ОКСбпST и дифференциацию подходов к лечению.

Другие причины встречаются значительно реже, и к ним относятся:

- 1) Динамическая обструкция коронарной артерии вследствие локального спазма (стенокардия Принцметала). Причиной обструкции может стать диффузная микроваскулярная дисфункция, например, эндотелиальная дисфункция или патологическая констрикция мелких интрамуральных резистивных сосудов.
- 2) Критическое сужение коронарной артерии вследствие прогрессирующего атеросклероза без явлений коронаростеноза и острого тромбоза.
- 3) Надрыв эндотелия коронарной артерии.
- 4) Вторичное нарушение коронарного кровотока вследствие увеличения потребности в кислороде (например, при лихорадке, тахикардии, тиреотоксикозе), снижения коронарного кровотока (например, при гипотонии) и снижение кислородотранспортной функции (например, при анемии, гипоксемии).

Лечение пациентов с ОКСбпST детально изложено в рекомендациях ВНОК 2003 г. [1], Европейского Кардиологического общества 2007 г. [29] и Американской Ассоциации Сердца 2007 г. [2]. Обязательным компонентом лечения является назначение антикоагулянтов.

Совместное применение антикоагулянтных препаратов и дезагрегантов уменьшает риск ишемических эпизодов и развития острого инфаркта миокарда, однако в то же время увеличивает риск геморрагических осложнений, ассоциированных с проводимым комбинированным лечением [44, 50, 54, 66]. Введение в практику новых лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза, должно не только уменьшать риск развития острых сердечно-сосудистых событий, но и не вызывать увеличения числа кровотечений по сравнению с более старыми, традиционно применяемыми препаратами [21, 54]. Кроме нефракционированного гепарина (НФГ) и низко-

молекулярных гепаринов (НМГ) традиционно применяемых для лечения пациентов с ОКСбпST, в последние годы были введены в лечебную практику новые антикоагулянты: непрямой блокатор тромбина фондапаринукс, прямые ингибиторы тромбина (ПИТ). Доказательный уровень применения этих препаратов при лечении ОКСбпST [2, 29] приведен в таблице 1.

Нефракционированный гепарин

Первым антикоагулянтом, который начали применять в лечении ОКСбпST, стал НФГ [33]. НФГ представляет собой смесь полисахаридов, с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5000 до 30000 Дальтон. Механизм действия препарата основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин [35]. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбина), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта-Пауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает растворения уже существующего тромба. НФГ активно связывается с белками плазмы. Это обуславливает некоторую непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, т.к. виды связывающих белков и их количество имеют индивидуальные различия [34]. Кроме того, период полувыведения гепарина зависит от дозы препарата; при низких дозах этот период — меньше, при высоких — больше. При применении НФГ требуется регулярный контроль количества тромбоцитов из-за опасности развития гепарининдуцированной тромбоцитопении [46, 48].

Клиническая эффективность и безопасность НФГ оценивалась в 6 небольших, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях [15, 36, 45, 58, 63, 66]. В исследованиях проводилось сравнение комбинации НФГ и аспирина с одним аспирином.

Опубликованы 2 мета-анализа проведенных исследований. Первый метатанализ, включивший в себя результаты трех исследований, показал снижение общей летальности и частоты

Таблица 1

Рекомендации АНА-АСС и ESC* по антикоагулянтной терапии ОКСбпСТ

Препараты	Рекомендации АНА-АСС	Рекомендации ESC
Нефракционированный гепарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	I A	I B
Низкомолекулярный гепарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	I A	I A
Фондапаринукс Класс рекомендаций Уровень доказанности	I B	I A
При первоначально консервативной стратегии и повышенном риске геморрагических осложнений фондапаринукс предпочтительнее Класс рекомендаций Уровень доказанности	I B	I A
При первоначально инвазивной стратегии нефракционированный гепарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 A	1 C
Эноксапарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 B	-
Фондапаринукс Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 B	1 B
Бивалирудин Класс рекомендаций Уровень доказанности		

*ACC, American College of Cardiology – Американская Кардиологическая Коллегия

АНА, American Heart Association – Американская Сердечная Ассоциация

ESC, European Society of Cardiology – Европейское Кардиологическое Общество

развития инфаркта миокарда при использовании комбинации НФГ + аспирин на 54% (p=0,03) в первые 2 недели наблюдения [14]. По результатам 2-го метаанализа [47], включающего данные 6-ти исследований, получено снижение частоты

летальных исходов и инфарктов миокарда в течение 12 недель наблюдения на 33% (p=0,06). Несмотря на недостаток данных, полученных лишь в небольших клинических исследованиях, применение НФГ при ОКСбпСТ рекомендуется отечественными, европейскими и американскими клиническими руководствами [1, 2, 29].

Введение НФГ рекомендовано при лечении ОКСбпСТ только посредством постоянной в/в инфузии [2, 29, 34, 35]. Показано, что подбор дозы НФГ в соответствии с весом больного дает более предсказуемый антикоагулянтный эффект в сравнении с началом лечения фиксированными дозами препарата [35, 37]. Определение АЧТВ – методика, признанная в настоящее время для контроля антикоагулянтного эффекта НФГ. На фоне введения НФГ необходимо добиваться удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольного (нормального) значения. Контрольное значение АЧТВ зависит от чувствительности реактива, используемого в данной лаборатории. Поэтому конкретные значения АЧТВ, которые необходимо поддерживать на фоне в/в инфузии НФГ, индивидуальны для каждого лечебного учреждения. Доза НФГ корректируется в зависимости от уровня АЧТВ с использованием специальной таблицы [35, 37].

Определение АЧТВ следует проводить через 6 ч после каждого изменения дозы НФГ. Если целевое АЧТВ сохраняется в 2-х последовательных анализах, то определение АЧТВ проводится 1 раз в 12-24 часа. Кроме того, во время инфузии НФГ необходимо ежедневно контролировать содержание в крови гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов. Тромбоцитопения (незначительная у 10-20% больных, выраженная — содержание тромбоцитов в крови <100 000 в мм³ — в 1-2% случаев) обычно возникает после 5-14 сут. использования НФГ. В редких случаях (<0,2%) возможно появление аутоиммунной тромбоцитопении, сочетающейся с тромбозами. В этом случае требуется экстренная отмена гепарина [46, 48].

При использовании НФГ описан феномен отмены [62], проявляющийся в увеличении частоты неблагоприятных исходов и возобновлении приступов стенокардии вскоре после прекращения

Таблица 2

Расчеты дозы НФГ при в/в введении (Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004)

АЧТВ	Изменение дозы Ед/кг/час	Дополнительные введения гепарина
< 1.2 x N	+ 4	Повторный болюс 80 Ед/кг (но не более 5 тыс. Ед.), на вес тела в 70 кг 5 тыс.
1.2-1.5 x N	+ 2	Повторный болюс 40 Ед/кг
< 1.5-2.3 x N	0	0
2.3-3 x N	- 2	0
>3 x N	- 3-4	Остановить инфузию гепарина на 1 час

N — Нормальное значение АЧТВ лаборатории учреждения.

введения или существенного уменьшения дозы препарата. Показано, что при использовании НФГ выраженность феномена отмены уменьшается при одновременном применении аспирина [27], однако полностью избежать реактивации процессов тромбообразования после отмены препарата не всегда удается [28].

Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасакхаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин и Ха фактор. Цепи НМГ, содержащие менее 18 сахаридов, инактивируют только Ха фактор, не воздействуя на тромбин, т.е. обладают более селективным антикоагулянтным действием. Преимуществом НМГ перед НФГ являются дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1-2 раза в день. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Дальтон), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [34, 35].

Лабораторных показателей, позволяющих контролировать уровень антикоагулянтного эффекта НМГ, не существует. В связи этим тре-

бовалось дополнительное подтверждение безопасности применения препаратов у пациентов, которым планировалось проведение коронарной ангиопластики. Исследование, закончившееся в 1999 г., показало безопасность применения НМГ у пациентов, которым проводилась коронарная ангиопластика [18].

В 1995 было закончено открытое пилотное исследование, в которое было включено 219 пациентов. Сравнивались группы аспирина (200 мг в день), аспирина и НФГ, аспирина и НМГ (надропарин). В группе НМГ отмечалась наименьшая частота эпизодов ишемии миокарда, рецидивов стенокардии и количества экстренных коронарных ангиопластик по сравнению с другими группами [30].

Для сравнения НМГ и НФГ выполнено 9 рандомизированных исследований. В 2-х исследованиях — FRISC и FRIC использовался дальтепарин, в 1-м FRAX.I.S — надропарин, в 6 исследованиях эноксапарин.

В исследовании FRISC [24] было включено 1 506 пациентов с нестабильной стенокардией и не-Q-инфарктом миокарда. Пациенты получали дальтепарин (120 МЕ 2 раза в день п/к) или плацебо в течение 6 дней, затем 1 раз в день до 35-45 дня. В группе дальтепарина отмечалось снижение риска смерти и инфарктов миокарда в первые 6 дней на 63% ($p=0,001$). Однако к 40-му дню различие было статистически недостоверно, хотя сохранялась тенденция к снижению частоты случаев смерти и инфарктов миокарда ($p=0,07$).

Однако при сравнении с НФГ дальтепарин даже несколько уступил ему в эффективности. В исследовании FRIC [39] (1482 пациента) сравни-

вались дальтепарин (первые 6 суток 120 ед/кг 2 раза в сутки подкожно, затем с 7 по 45 сутки 7,5 тыс. Ед. 1 раз подкожно) и НФГ (5 тыс. ед. в/в болюсно, затем внутривенная инфузия 1000 Ед/час в течении 48 часов, затем плацебо 1 раз в сутки п/к с 3-х по 45 сутки). Количество летальных исходов, инфарктов миокарда и повторных ишемических эпизодов в первые 6 суток было ниже в группе НФГ (7,6% группа НФГ, 9,3% группа дальтепарина). В дальнейшем, с 6 по 45 сутки наблюдения различий в группах по вышеуказанным конечным точкам не было. По количеству больших кровотечений различий в группах не было за весь период наблюдения (45 суток).

В исследовании FRAX.I.S [59] (3486 пациентов) сравнивались 3 группы пациентов: 1-я группа, получавшая надропарин 86 анти Ха МЕ/кг в/в болюсно, затем 2 раза в сутки 86 анти Ха МЕ/кг подкожно в течении 6 суток; 2-я группа, получавшая надропарин 86 анти Ха МЕ/кг в/в болюсно, затем 2 раза в сутки 86 анти Ха МЕ/кг подкожно в течении 14 суток и 3-я группа: НФГ — 5 тыс Ед в/в болюсно, затем внутривенную инфузию 1250 Ед/час в течении 4 — 8 суток (в среднем 6 суток). Существенных различий по количеству коронарных смертей, инфарктов миокарда и случаев рефрактерной к лечению ишемии миокарда отмечено не было (НМГ 6 сутки -17,8%, НМГ 14 сутки 20,0%, НФГ 18,1%). Однако в группе НФГ количество больших кровотечений было меньше (на 6-е сутки НМГ 1,5%, НФГ 1,6%, на 14-е сутки НМГ 3,5%, НФГ 1,6%).

Наибольшее количество – 6 исследований по использованию НМГ при лечении ОКСбпСТ проведено для эноксапарина: ESSENCE [16], TIMI 11B [5], ACUTE II [17], INTERACT [26], A to Z [9], SYNERGY [23]. В большинстве исследований при сравнении НФГ и эноксапарина было отмечено преимущество эноксапарина по общей летальности и количеству нефатальных инфарктов миокарда. Наибольшее преимущество эноксапарин показал в снижении числа нефатальных инфарктов миокарда у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию до включения в исследования.

В частности, преимущество эноксапарина перед НФГ показало исследование ESSENCE (3171

пациент), в котором 1-й группе пациентов назначался эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки, а во 2-й НФГ в дозе 5 тыс. Ед в/в болюсно, затем в виде в/в инфузии. Общее количество смертей, инфарктов миокарда и случаев рецидивирующей ишемии на 14-е сутки составила в группе НМГ 16,6%, в группе НФГ 19,8% (p=0,019), а на 30-е сутки — 19,8% и 23,3% соответственно (p=0,016). Количество больших кровотечений в группах не различалось и составило на 30-е сутки в группе НМГ 6,5%, в группе НФГ 7,0%.

В исследованиях TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, эноксапарин также выглядел более предпочтительным в сравнении с НФГ. Наиболее масштабным из исследований, где эноксапарин сравнивался с НФГ, стало исследование SYNERGY. В исследование включили 9978 пациентов высокого риска, которым была проведена коронарная ангиопластика. Эноксапарин назначался в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов, а НФГ 60 ед/кг в/в болюсно (максимум 5 тыс ед), затем в виде внутривенной инфузии с начальной дозой 12 ед/кг (максимум 1 тыс ед). Больше количество кровотечений отмечено при использовании эноксапарина. Однако, при последующем анализе результатов исследования было показано, что повышение риска кровотечений в группе эноксапарина было связано заменой эноксапарина на НФГ в связи с проведением ангиопластики. По количеству смертей и нефатальных инфарктов миокарда достоверных различий в группах не было (14,0% в группе НМГ, 14,5% в группе НФГ).

Полученные данные исследований в сочетании с удобством применения (2 раза в сутки подкожно), простотой подбора дозы по массе тела и отсутствием необходимости контроля показателей свертываемости крови, стали основой для широкого применения НМГ при лечении ОКС. В настоящее время в России для лечения ОКС чаще всего применяется эноксапарин, имеющий наибольшую доказательную базу.

В отличие от дальтепарина и надропарина, в исследованиях ACUTE II, INTERACT и A to Z получены основания для использования эноксапарина у больных, получавших в связи с ОКС не только ацетилсалициловую кислоту, но и блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепто-

ров тромбоцитов эпitifибатид и тирофибан, а в исследовании SYNERGY — у больных с ранней инвазивной стратегией лечения. В последних рекомендациях Европейского кардиологического общества 2007 года [26] по ведению больных ОКСбпST среди основных антитромбинов наряду с НФГ, бивалирудином и фондапаринуксом, из НМГ включен лишь один эноксапарин.

Фондапаринукс

Фондапаринукс – селективный, не прямой ингибитор Ха фактора, является синтетическим аналогом содержащегося в гепарине пентасакхарида. Препарат реализует антикоагулянтное действие через анти тромбин. Фондапаринукс активизирует изменение анти тромбина, что приводит к резкому усилению тропности анти тромбина к Ха фактору и потенцированию обычного ингибирующего эффекта анти тромбина на Ха фактор приблизительно в 300 раз. Преимущества фондапаринукса заключаются в меньшем влиянии на плазменные протеины и эндотелиальные клетки, дозозависимом клиренсе и длительном периоде полувыведения. Это позволяет вводить препарат всего 1 раз в сутки в фиксированной дозе, независимо от массы пациента [21, 54]. При использовании фондапаринукса, также как и при использовании НМГ, не требуется специального лабораторного контроля показателей свертываемости крови. Фондапаринукс не влияет на активность тромбина, что, возможно, может приводить к развитию тромбоза стента после коронарной ангиопластики. Молекулы ингибиторов Ха фактора не содержат участка, реагирующего на протамин сульфат. В связи с этим использование протамин сульфата в качестве антидота неэффективно. В случае развития кровотечения на фоне применения фондапаринукса, необходимо использование свежезамороженной плазмы [25].

Сравнение клинической эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина проведено в исследованиях OASIS 5 [69]. В исследовании OASIS 5 были включены 20 078 пациентов с ОКС. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (10 021 пациент) назначался

фондапаринукс, 2,5 мг 1 раз в сутки, во 2-й группе (10 057 пациентов) эноксапарин в дозе 1 мг/кг веса тела 1 раза в сутки. Средняя продолжительность введения препаратов составила 6 суток. Оценивалось количество смертей, инфарктов миокарда, случаев рефрактерной ишемии на 9-е сутки от момента поступления, а также большие кровотечения и сумма вышеназванных неблагоприятных исходов. Наблюдение продолжалось в течение 6 месяцев. Особенностью дизайна исследования являлась замена эноксапарина на НФГ тем пациентам, которым планировалось проведение ангиопластики.

По влиянию на первичные конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия) в течение первых 9 дней эффективность обоих лекарств оказалась одинаковой, но применение фондапаринукса сопровождалось меньшим числом больших кровотечений. В первые 30 дней общая летальность в группе больных, получавших фондапаринукс, оказалось достоверно меньшей, чем в группе эноксапарина (соответственно 295 и 352, $p=0,02$). В группе фондапаринукса за 180 дней наблюдения оказались меньше общая летальность, суммарная конечная точка общей летальности и инфарктов миокарда и суммарная конечная точка общей летальности, инфарктов миокарда и инсультов. Исследователи связывают полученный результат с более высоким количеством кровотечений в группе эноксапарина, а также с заменой эноксапарина нефракционированным гепарином при необходимости проведения ангиопластики. Единственной клинической проблемой при применении фондапаринукса оказалось минимальное, но достоверное (относительный риск 3,59), увеличение количества тромбозов катетеров при проведении ангиопластики (8 на 3104 в группе эноксапарина, 29 на 3135 больных в группе фондапаринукса). Внутривенное введение гепарина перед ангиопластикой позволяет предотвратить это осложнение.

В рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование OASIS 6 [70] было включено 12 092 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST давностью не более 12 часов. Пациентам проводилась тромболитическая терапия или коронарная ан-

гиопластика. Реваскуляризация не проводилась при наличии противопоказаний и в поздние сроки заболевания. С учетом клинических показаний назначались фондапаринукс, нефракционированный гепарин или плацебо. Фондапаринукс назначался на срок 8 дней, НФГ на 2-е суток. В группе фондапаринукса летальность и количество реинфарктов было заметно ниже, чем в группе НФГ. Количество кровотечений в группе фондапаринукса было аналогично группам НФГ и плацебо. Причем различия были отмечены уже на 9-й день лечения и сохранялись до 180 дня наблюдения. Положительный эффект от лечения фондапаринуксом был наибольшим у пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия либо которым проводилась тромболитическая терапия. Различий не было отмечено у пациентов, которым проводилась коронарная ангиопластика. Полученные результаты позволили, наравне с НФГ и НМГ, включить фондапаринукс в стандарты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [2, 26].

Прямые ингибиторы тромбина

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) имеют теоретическое преимущество над другими антикоагулянтами: НФГ, НМГ и фондапаринуксом за счет своего прямого ингибирования тромбина. Препараты не взаимодействуют с плазменными белками, что обеспечивает очень стабильный уровень антикоагуляции и не вызывают тромбоцитопении. Метаанализ исследований проведенных до 2002 года и включающий гирудин, бивалирудин, аргатробан, элегатран и иногатран продемонстрировал снижение количества летальных исходов и острых инфарктов миокарда к 30-му дню лечения на 9% больше по сравнению с НФГ [55]. Комитет по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) одобрил применение лепирудина для лечения гепарин индуцированной тромбоцитопении, осложненной тромбоэмболией [48].

В 2007 г. было закончено исследование ACUITY [56] с использованием бивалирудина, в которое было включено 13 819 пациентов. Бивалирудин – синтетический прямой ингибитор

тромбина, являющийся производным гирудина на более короткого действия. В исследовании сравнивались бивалирудин и НФГ при лечении пациентов с ОКСбпСТ, которым проводилась коронарная ангиопластика. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения:

- 1) НФГ + GP IIa/IIIa ингибитор (n = 4603),
- 2) бивалирудин + GP IIa/IIIa ингибитор (n = 4604),
- 3) бивалирудин (n = 4612).

В течение 30 дней наблюдения различий между группами по числу летальных исходов (НФГ + GP — 0,9%, Б + GP — 1,1%, Б — 1,1%), инфарктов миокарда (НФГ + GP — 5,6%, Б + GP — 6,6%, Б — 6,5%), непредвиденных реваскуляризаций (НФГ + GP — 3,2%, Б + GP — 3,7%, Б — 3,2%), тромбозов стентов (НФГ + GP — 1,3%, Б + GP — 1,6%, Б 1,3%) отмечено не было. Количество кровотечений было меньше в группе пациентов, получавших монотерапию бивалирудином (НФГ + GP — 6,8%, Б + GP — 7,7%, Б — 3,5%, p=0,001). Результаты этого исследования дали основание для включения бивалирудина в рекомендации по лечению пациентов с ОКС при проведении коронарной ангиопластики [2, 26].

Длительность лечения антикоагулянтами

Оптимальная длительность введения антикоагулянтов при ОКСбп СТ окончательно не ясна. В проведенных исследованиях с положительным результатом она колебалась от 2 до 8 сут.

Четких критериев прекращения введения НФГ нет ни в публикациях результатов клинических испытаний, ни в существующих рекомендациях. Этот вопрос отдан на усмотрение лечащих врачей. В клинических рекомендациях Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) по лечению ОКСбпСТ [2] указывается только, что препарат следует вводить не менее 48 ч. В материалах 7-й Согласительной конференции по анти тромботическому и тромболитическому лечению американской ассоциации специалистов по лечению заболеваний органов грудной клетки (The Seventh American College of Chest Physicians Conference on Thrombolytic Therapy Evidence-Based

Guidelines, 2004), введение гепарина предлагается продолжать до исчезновения болевого синдрома, свидетельствующего о наличии коронарной нестабильности. В подобной ситуации кажется оправданным придерживаться следующих правил: минимальная длительность введения антикоагулянтов должна составлять не менее 48-72 ч. Прекращать введение антикоагулянтов следует через 24-48 ч после исчезновения ЭКГ- признаков ишемии миокарда и прекращения приступов стенокардии покоя или малых напряжений.

Вместе с тем, при более строгом подходе целесообразно, по-видимому, придерживаться сроков введения антикоагулянтов, аналогичных исследованиям, продемонстрировавшим их эффективность. Это особенно касается минимальной длительности введения препаратов у клинически стабильных больных. Для большинства исследований с использованием НФГ длительность лечения составляла 2-5 сут, для эноксапарина — 2-8 (медиана 2,6) сут в исследовании ESSENCE и 3-8 (медиана 4,6) сут в исследовании TIMI 11B. При этом отчетливое преимущество эноксапарина перед НФГ отмечено через 48 ч после начала лечения.

Результаты исследований с более длительным использованием НМГ оказались неоднозначными: в 4-х из них (TIMI 11B с эноксапарином, FRAX.I.S с надропарином, FRIC и FRISC I с дальтепарином) дополнительной пользы от продления подкожных инъекций препаратов отмечено

не было. В исследовании FRISC II с дальтепарином, при более длительном применении НМГ (в меньшей дозе в сравнении с ранними сроками заболевания), частота суммы случаев смерти и не смертельных инфарктов миокарда в первые 1-1,5 месяца была ниже у больных с ОКСбпСТ, леченных консервативно и имевших до начала лечения повышенный уровень сердечного тропонина Т (>0,1 мкг/л).

Фондапаринкукс в исследовании OASIS 5 назначался пациентам ОКСбпСТ в среднем в течение 6 дней, а в исследовании OASIS 6 пациентам острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в течение 8 дней.

Заключение

Необходимость применения антикоагулянтов при лечении ОКСбпСТ доказана. Однако, несмотря на длительный период изучения и практического применения антикоагулянтов в клинической практике, не все аспекты антикоагулянтной терапии полностью решены, в частности при лечении ОКСбпСТ. Вопросы длительности назначения антикоагулянтов при лечении ОКСбпСТ и выбора антикоагулянтного препарата в конкретной клинической ситуации требуют уточнения. Стратегия антикоагулянтной терапии при ОКСбпСТ продолжает интенсивно изучаться. В частности, это связано с появлением новых антикоагулянтных препаратов.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ. Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1-28).
2. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol, 2007; 50:652-726, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028 (Published online 6 August 2007).
3. Antman EM. Low molecular weight heparins for acute coronary syndrome: tackling the issues head-on. Am Heart J 2003;146:191-3.
4. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxparin for un-

- stable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602– 8.
5. *Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593– 601.
 6. *Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al.* A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. *Am Heart J* 1999;137:59–71.
 7. *Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al.* Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-1432.
 8. *Bittl J. A., Strony J., Brinker J. A., Ahmed W. H., et al.,* The Hirulog Angioplasty Study Investigators. Treatment with Bivalirudin (Hirulog) as Compared with Heparin during Coronary Angioplasty for Unstable or Postinfarction Angina. *N Engl J Med* 1995; 333:764-769, Sep 21, 1995. Original Articles
 9. *Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al,* for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.
 10. *Braunwald E.* Unstable angina: an etiologic approach to management [editorial]. *Circulation* 1998;98:2219–22.
 11. *Braunwald E.* Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80: 410–4.
 12. *Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. *Circulation*. 2002;106:1893-1900.
 13. *Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al.* Unstable Angina: Diagnosis and Management. 3-1-1994; AHCPR Publication No. 94-0602:1–154.
 14. *Cohen M, Adams PC, Parry G, et al.* Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Re-search Group. *Circulation* 1994;89:81– 8.
 15. *Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V.* Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non- Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol* 1990;66:1287–92.
 16. *Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
 17. *Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al.,* for the ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470 –7.
 18. *Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al.* Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658 –63. *Lancet* 1999;353:429 –38.
 19. *Davies MJ.* The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361- 6.
 20. *Dauerman HL, Frederick PD, Miller D, French WJ.* Current incidence and clinical outcomes of bivalirudin administration among patients undergoing primary coronary intervention for stent thrombosis elevation acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2007;18:141-8.

21. *Diuguid DL*. Choosing a Paraneural Anticoagulant Agent. *N Engl J Med* 2001;345:18, 1340–1341.
22. *Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S*. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–82.
23. *Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al*. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
24. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC)*. The F.R.A.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S.(FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553–62.
25. *Gibbons RJ, Fuster V*. Therapy for Patients with Acute Coronary Syndromes — New Opportunities. *N Engl J Med* 2006;354:1524–14.
26. *Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A*. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003;107:238–44. 591–602.
27. *Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al*. Activated partial thrombo-plastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870–8.
28. *Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al*. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:1929–35.
29. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598-1660 (Published online 14 June 2007).
30. *Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al*. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313–8.
31. *Hamm CW, Braunwald E*. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118–22.
32. *Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D*. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245–9.
33. *Hirsh J*. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565–74.
34. *Hirsh J, Raschke R*. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S–203S.
35. *Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE*. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S–510S.
36. *Holdright D, Patel D, Cunningham D, et al*. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:39–45.
37. *Hochman JS, Wali AU, Barvila D, et al*. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313–8.
38. *Kastrati A, Neumann F.-J., Mehilli J., Byrne R. A., et al., the ISAR-REACT 3 Trial Investigators*. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 359:688–696, Aug 14.

39. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) (published erratum appears in *Circulation* 1998;97:413). *Circulation* 1997;96:61– 8.
40. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MGM, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999;130:709 –18.
41. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–72.
42. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
43. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703.
44. Mukherjee D, Fang J, Kline-Rogers E, Otten R, Eagle KA. Impact of combination evidence based medical treatment in patients with acute coronary syndromes in various TIMI risk groups. *Heart* 2005;91:381–2.
45. Neri SG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet* 1990;335:615– 8.
46. Ohman EM, Granger CG, Rice L, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:11–9.
47. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811–5.51.
48. Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. Intravenous unfractionated heparin, patient profile, and the magnitude of thrombocytopenia are associated with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) antibodies: insights from the CATCH Registry (abstr). *EurHeart J* 2005;725.
49. Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. Prolonged heparin exposure, development of thrombocytopenia, use of GP IIb/IIIa inhibitors, and history of renal dysfunction predict moderate or severe bleeding: a report from the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2006;251A.
50. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–7.
51. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89 –96.
52. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498 –505.
53. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251–9.
54. Shapiro SS. Treating Thrombosis in the 21st Century *N Engl J Med* 2003;349: 1762-1764 -18.
55. Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A., Bertrand M. E., et al. Bivalirudin for Patients with Acute Coro-

- nary Syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-2216.
56. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA* 2007; 298:2497-506.
 57. Stone G. W., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J. Z., et al., the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230.
 58. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225– 8.
 59. The F.R.A.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20: 1553–62.
 60. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11.
 61. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195–206.
 62. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141–5.
 63. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045– 8.
 64. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330 –5.
 65. Warkentin TE, Greinacher A. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. New York, NY: Marcel Kedder, 2004:53–106. S81–S90.
 66. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986;40:114 –6.
 67. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998;97:251– 6.
 68. Yeghiazarians Y, Braunstein J B, Askari A, Stone P H. Unstable Angina Pectoris *N Engl J Med* 2007;342;101-111-2.
 69. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators *N Engl J Med* 2006;354:1464 –76.
 70. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519 –30.

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

З.А. Суслина, М.М. Танашян, О.В. Лагода
 Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

С каждым годом статистика неумолимо констатирует рост показателей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь, таких как инсульт и инфаркт миокарда. Частота инсульта зависит от возраста, пола, региона проживания, и варьирует от 12 случаев на 100 тысяч (среди женщин 30-49 лет) до 809 случаев на 100 тысяч населения (среди мужчин в возрасте 70-74 лет) [1]. Следует отметить, что заболеваемость и смертность от инсульта в России значительно выше, чем в странах Европы и США.

Среди всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) ишемические инсульты диагностируются в 75-80% случаев [2]. Наиболее частой причиной тромбоокклюзирующего поражения сосудистой системы мозга является атеротромбоз – генерализованный и прогрессирующий процесс, зависящий от эволюции атеросклеротических изменений в сосудах. Согласно современной концепции атеросклероза и атеротромбоза, клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки [3].

Принципиально важным звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений (атеростеноз, атеротромбоз, атероэмболия, атероокклюзия, кровоизлияния в бляшку с последующей тромбоэмболией) является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий, внутренняя выстилка сосудов, состоит приблизительно из $1,6 \times 10^{13}$ клеток, общим весом около 1 кг и общей площадью около 900 м². Эндотелиоциты имеют выраженную метаболическую активность и выполняют различные функции. Именно поэтому эндотелий, по сути, может рассматриваться как самая большая эндокринная железа.

Находясь в постоянном непосредственном контакте с кровью, эндотелий получает сигналы как гуморальным путем (через воздействие циркулирующих в крови веществ, рецепторы к которым находятся на люминальной поверхности эндотелия), так и при непосредственном взаимодействии клеток крови с чувствительными структурами эндотелиоцитов и при сдвиге напряжения кровотока (при изменении линейной скорости). Эндотелий является не только органом-мишенью, но и эффектором при различной сердечно-сосудистой патологии: вырабатывая различные биологически активные вещества, принимает самое активное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления [4].

Этапы эволюции атеросклеротической бляшки ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, хотя это состояние правильнее определить как «эндотелиопатия», поскольку речь идет не только и не столько о функциональных, но и значительных структурных повреждениях клеток. Дисфункция эндотелия, согласно наиболее современной гипотезе, развивается вследствие хронического его повреждения, что приводит к адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою и их агрегации, высвобождению факторов роста, способствующих миграции гладкомышечных клеток из медиа в интиму с образованием фиброзных бляшек.

Одной из причин, вызывающих хроническое повреждение эндотелия, могут быть инфекционные возбудители. Это подтверждается наличием высокого титра антител к *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусу,

вирусу простого герпеса и некоторым другим бактериальным и вирусным агентам у лиц с сосудистыми заболеваниями, а также повышением у них уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) и иммуноглобулинов [5].

Важную роль в механизмах атерогенеза играет также гемодинамический фактор, проявляющийся в виде повреждающего локального воздействия потока крови на стенку сосуда, на его эндотелий в местах физиологических изгибов и бифуркаций.

Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен, многокомпонентен и зачастую очень длителен. Атеротромбоз артерий головы, также как и атеротромбоз в других сосудистых бассейнах, начинается с дестабилизации атеросклеротической бляшки, которая за счет пристеночного тромбообразования может увеличиваться в объеме, приводя к полной закупорке просвета артерии. Кроме того, свежие тромботические массы при условии сохранности фибринолитического потенциала сосудистой стенки и крови способны подвергаться полному лизису либо фрагментации. В последнем случае формируется тромбоембол, устремляющийся с током крови в более мелкие дистальные артерии [6].

Таким образом, исходом атеросклеротического поражения сосудистой системы мозга может быть развитие ишемических НМК. Вместе с тем достаточно долго – годы, порой десятилетия процесс может быть клинически асимптомным. При каких обстоятельствах и что может послужить причиной клинической манифестации асимптомного поражения внутренней сонной артерии (ВСА), иначе говоря, чем и когда инициируется дотоле «спокойная» атеросклеротическая бляшка, превращаясь в агрессивную и потенциально опасную в плане возникновения НМК – является предметом активной дискуссии.

Имеются противоречивые сообщения о значении степени стеноза ВСА как фактора риска развития ишемического инсульта. Некоторые авторы придерживаются мнения, что угроза развития ишемических НМК в значительной степени зависит не только от степени стеноза ВСА, но и от строения атеросклеротической бляшки. Ис-

следование связи между степенью стеноза и частотой развития инсульта показало их прямую зависимость – так, при стенозах гомолатеральной ВСА выраженностью более 90% частота развития инсульта достигает 32-35% [7, 8]. По данным других авторов 37% инсультов сочетались с эконегативными (гипоэхогенными по данным ультразвуковой диагностики) атеросклеротическими бляшками ВСА, тогда как наличие гетерогенных атеросклеротических бляшек определялось лишь у 18% больных с инсультом [9]. Выделены морфологические особенности бляшки, которые могут иметь значение в повышении риска развития инсульта. Это её **величина** (т.е. степень стеноза), **состояние поверхности** (гладкая или с изъязвлениями), **гистологическая структура** (отложения липидов и атероматозных масс, фиброз, обызвествления, геморрагии) [10, 11].

Широкое внедрение новейших методов нейровизуализации, в том числе ультразвуковых исследований, позволило увеличить степень выявляемости атеросклеротического процесса в сосудах мозга, а также процент их асимптомного поражения.

При проведении скринингового обследования 540 лиц с проявлениями атеросклероза в различных сосудистых бассейнах нами была выделена группа из 160 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий (124 мужчины и 25 женщин в возрасте от 39 до 80 лет).

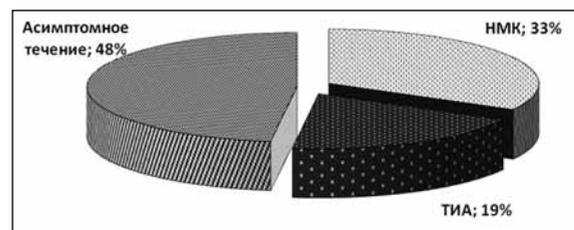


Рис. 1. Распределение обследованных пациентов по клиническим проявлениям

Было проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включая дуплексное сканирование сосудов мозга (Acuson Aspen, «Acuson», США) с описанием структуры бляшки, детальное исследование фун-

Алгоритм исследования больных со стенозирующим поражением МАГ

Метод обследования	Цель проведения
<i>Дуплексное сканирование сосудов шеи и головного мозга</i>	Оценка степени стеноза ВСА и структуры атеросклеротической бляшки.
<i>Транскраниальная доплерография:</i> а) с функциональными пробами; б) доплеровский мониторинг	а) оценка исходной асимметрии кровотока в средней мозговой артерии, определение состояния цереброваскулярного резерва; б) детекция эмболов.
<i>Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга + исследование в режиме ангиографии</i>	Выявление «немых» инфарктов мозга + выявление стенозирующего поражения в области сифона ВСА или устья интракраниальных артерий, определение путей коллатерального кровообращения.
<i>Исследование функции сердца (ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД)</i>	Выявление кардиогенных причин НМК (патология камер и клапанов сердца, аритмии, колебаний АД).
<i>Биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности)</i>	Оценка степени атерогенного и тромбогенного потенциала крови.
<i>Исследование системы гемореологии и гемостаза (агрегация тромбоцитов и эритроцитов, вязкость крови, фибриноген, гематокрит, фибринолитическая и антикоагулянтная активность крови) – базовый уровень и на фоне функциональной манжеточной пробы</i>	Оценка состояния тромбогенного потенциала крови и дисфункции эндотелия (по атромбогенной активности с помощью функциональной манжеточной пробы).
<i>Морфологическое исследование биоптата</i>	Оценка морфологической структуры и основных клеточных элементов атеросклеротической бляшки, удаленных при операции каротидной эндартерэктомии.

кции сердца и состояния крови, ангиографическое исследование экстра- и интракраниальных артерий с помощью магнитно-резонансной («Magnetom Symphony, Maestro Class», «Siemens» (Германия), и спиральной компьютерной томографии (Brilliance 16 Power», «Philips» (Голландия) (см. табл. 1). Всем пациентам была проведена операция каротидной эндартерэктомии с последующим морфологическим описанием атеросклеротических бляшек.

По степени стеноза ВСА, определенного с помощью метода дуплексного сканирования, все пациенты были разделены на две группы: с умеренными стенозами (50-69%) – 43%, и с выраженными стенозами (70-99%) – 57% пациентов. У обследованных чаще встречались двусторонние стенозы ВСА – у 76% пациентов, по сравнению с односторонним поражением – 24%. При двусторонних стенозах чаще отмечалась асимметрия

процента стеноза с преобладанием одной из сторон в среднем на 20-30%. В ряде случаев стеноз каротидной артерии сочетался с патологией подключичной и позвоночной артерии – соответственно у 30% пациентов, причем данные изменения встречались при выраженных стенозах (>70%). По ультразвуковой морфологии в нашем исследовании преобладали плотные или гетерогенные с преобладанием плотного компонента бляшки (61%) на стороне гемодинамически значимого стеноза, в сравнении с эконегативными и гетерогенными с преобладанием гиподенсивного компонента бляшками (39%).

При сопоставлении данных дуплексного сканирования и морфологического исследования удаленных каротидных биоптатов было установлено, что эхогетерогенность атеросклеротической бляшки в основном обусловлена сочетанием таких основных компонентов как атероматоз,

некроз, свежие кровоизлияния в бляшку (при ультразвуковом исследовании выглядят как гиподенсивный сигнал) и кальциноз, фиброз, старые организованные кровоизлияния (ультразвуковой гиперинтенсивный сигнал). Морфологические исследования подтвердили, что в так называемых «мягких» бляшках преобладал атероматоз, в так называемых «плотных» – кальциноз. В бляшках низкой эхоплотности преобладает липидная сердцевина, которая содержит кристаллы холестерина, холестериновые эфиры и клеточный детрит, причем увеличение объема липидов внутри бляшки ведет к деформации её фиброзной капсулы, возникновению кровоизлияний и разрыву с выбросом холестериновых эмболов или развитием пристеночного тромбоза. Люминальная поверхность и покрышка бляшки в ряде случаев была истончена в области очагов атероматоза и кальциноза, а также изъязвлена, при этом в области изъязвления покрышки иногда определялся потенциально эмбологенный материал в виде атероматозных масс, кристаллов холестерина, кальцификатов.

Сравнительный анализ морфологического строения бляшек в зависимости от их клинического звучания – симптомные или асимптомные – показал, что в симптомных примерно в 2 раза чаще обнаруживается изъязвление покрышки бляшки (24% и 13% соответственно), истончение её в области очагов атероматоза (15% и 8%), инфильтрация покрышки липофагами (23% и 13%), а также тромбы на люменальной поверхности бляшки (16% и 8%) (рис. 2). Предполагается, что большая частота истончения покрышки бляшки в случаях симптомного стеноза ВСА по сравнению с асимптомным обусловлена более близкой к люменальной поверхности локализацией атероматозных масс в симптомных атеросклеротических бляшках. Истончение покрышки бляшки в области атероматоза, большое количество липофагов в ней, в свою очередь, является предпосылкой для изъязвления покрышки бляшки и образованию тромбов на её поверхности (что и реализуется в клинике в виде транзиторных ишемических атак или ишемического инсульта [11]).

Подобные результаты были получены и другими авторами, в исследованиях которых было

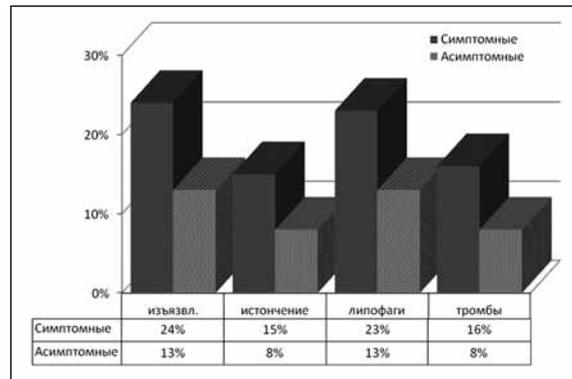


Рис. 2. Морфологическая характеристика покрышки «симптомных» и «асимптомных» атеросклеротических бляшек.

установлено, что показатели гладкости и нерегулярности контура люминальной поверхности атеросклеротической бляшки отчетливо коррелировали с клиническими симптомами преходящих нарушений мозгового кровообращения, а в группе больных с гладкой поверхностью бляшки при динамическом наблюдении не было отмечено симптомов транзиторных ишемических атак [10]. В то же время, степень стеноза, вызванная атеросклеротической бляшкой в ВСА, а также размер эконегативной зоны, расположенной в бляшке, существенно не сказывались на клинических особенностях течения заболевания [8].

Однако, при возрастании степени стеноза (особенно более 70%) согласно законам гидродинамики исчезает ламинарность потока, и он становится турбулентным. Кроме того, значительно возрастает скорость кровотока в месте стеноза. В этих условиях создается благоприятная возможность для дестабилизации атеросклеротической бляшки и образования на ее неровной поверхности небольших пристеночных тромбов, которые усиленным потоком крови легко срываются с люминальной поверхности бляшки.

При ранжировании морфологических данных по степени нарастания стеноза прослеживается следующая тенденция: для малых степеней стеноза (0–40%) нехарактерно наличие кровоизлияний внутрь бляшки, изъязвлений, а также признаков пристеночного тромбообразования. С увеличением процента стеноза, т.е. с ростом

самой бляшки, признаков такой трансформации становится больше и при средних степенях стеноза с симптомной стороны превалируют гетерогенные поражения.

В литературе недостаточно освещен вопрос особенностей структурных изменений сосудов при сосуществовании двух важнейших процессов, поражающих сосудистую систему – атеросклероза и артериальной гипертензии. Отдельное рассмотрение морфологических характеристик биоптатов атеросклеротической бляшки, удаленной при операциях у пациентов с НМК на фоне сочетанного сосудистого поражения, установило, что в этом случае достоверно чаще определяются кровоизлияния в бляшку по сравнению с изолированным атеросклерозом – соответственно в 42% и 26%. При этом кровоизлияния локализовались преимущественно в области неоваскулогенеза, т.е. в зонах расположения новообразованных тонкостенных сосудов. Необходимо отметить, что нестабильность артериального давления с эпизодами его кризового повышения может явиться дополнительным фактором деструкции покрышки атеросклеротической бляшки и способствовать возникновению стойких или преходящих НМК.

Таким образом, выявленные при ультразвуковом исследовании зоны гиподенсивности или эхогетерогенности связаны с нестабильностью атеросклеротической бляшки, т.е. с идущими в ней процессами атероматоза, некроза, неоваскулогенеза и организацией очагов некроза и мелких внутритканевых кровоизлияний. Именно эти процессы могут трансформировать «асимптомную» бляшку с любой степенью стеноза (в том числе с небольшой и умеренной) в «симптомную» или, другими словами, стабильную атеросклеротическую бляшку в нестабильную. Колебания артериального давления, изгибы и деформации артерии создают дополнительные, независимые факторы, способствующие процессам дезинтеграции каркаса бляшки.

Следует признать, что ультразвуковое исследование обладает высокой чувствительностью в отношении определения морфологической структуры атеросклеротической бляшки. К основным причинам расхождения доопераци-

онных ультразвуковых и послеоперационных морфологических данных, по нашему мнению, можно отнести: варианты расположения ВСА и повышенная гиперэхогенность тканей, окружающих ВСА; акустические характеристики компонентов атеросклеротической бляшки, которые могут исказить ультразвуковую картину, например, большие участки кальциноза; утрату некоторых компонентов атеросклеротической бляшки во время операции и при изготовлении гистологических препаратов, большие сроки между ультразвуковым исследованием и каротидной эндартерэктомией, в течение которых элементы атеросклеротической бляшки могли претерпеть некоторые структурные изменения [11].

В последние годы интенсивно разрабатывается учение о роли систем гемореологии и гемостаза в кровоснабжении органов и тканей, в том числе в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения. Развитие этого направления всё больше подтверждает возможность образования патологическими тромбо- и эритроцитарными агрегатами, отдельными ригидными форменными элементами крови, фибриновыми сгустками эмболии и так называемой реологической окклюзии сосудов [12].

Формирование сосудистой патологии головного мозга, нарушение структурной целостности сосуда ассоциируется с дальнейшим прогрессированием атерогенеза, повреждающим и/или усугубляющим гемореологические и гемостатические механизмы. Изменение напряжения сдвига в результате стенозирования просвета сосуда активизирует циркулирующие тромбоциты. Особые гидродинамические условия существуют ниже места сужения сосуда, где вследствие турбулентного тока и изменения локальной гемодинамики происходит массивное отложение форменных элементов крови на стенках сосудов с образованием тромба. Считается, что изолированное повышение агрегационной способности тромбоцитов вызывает временные изменения кровотока, но при наличии выраженных сужений сосудов, их значительной извитости конгломераты тромбоцитов могут привести к формированию очага ишемии. Атеротромбоз способствует прогрессированию и усугублению

прокоагулянтных, протромбогенных изменений в системе гемореологии, гемостаза и антитромбогенной активности сосудистой стенки, которые в свою очередь, приводят к дальнейшему ухудшению кровоснабжения и нарастанию ишемии мозга. У обследованных пациентов была обнаружена взаимосвязь выраженности процессов гемостатической активации со степенью структурного поражения артерий, кровоснабжающих мозг [6]. Кроме того, выявлена зависимость изменения параметров крови от стадии клинической «остроты». Так, в остром периоде инсульта наиболее выраженные сдвиги гемореологических показателей отмечены у пациентов с минимальными структурными изменениями МАГ или с их отсутствием, в то время как в резидуальном периоде заболевания, наоборот, отмечалось резкое ухудшение изученных параметров у больных с выраженной морфологической патологией МАГ. У пациентов с острыми ишемическими НМК и раннем восстановительном периоде НМК нарушения антикоагулянтных (повышение уровня прокоагулянтов и уменьшение уровня антикоагулянтов) и фибринолитических свойств крови находились в прямой зависимости от степени поражения МАГ (Рис.3)

Оценка состояния гемореологии-гемостаза у пациентов с асимптомными стенозами обнаружила умеренное ухудшение свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических свойств крови с изменением атромбогенной способности сосудистой стенки в сторону преобладающего ухудшения антиагрегационной и антикоагулянтной активности на фоне относительной сохранности фибринолитического потенциала. При рассмотрении продольного среза картины гемостаза у пациентов с нарастающим процессом атеротромбоза (рис.2) отмечается прогрессирование дисрегуляторных процессов в системах крови и сосудистой стенки практически в прямой зависимости от степени выраженности стеноза. Необходимо иметь в виду, что усиление тромбогенного потенциала крови может достаточно долго существовать латентно, будучи относительно компенсируемым удовлетворительным по силе антитромбогенным потенциалом сосудистой стенки. Их реализация в виде тромбоза,

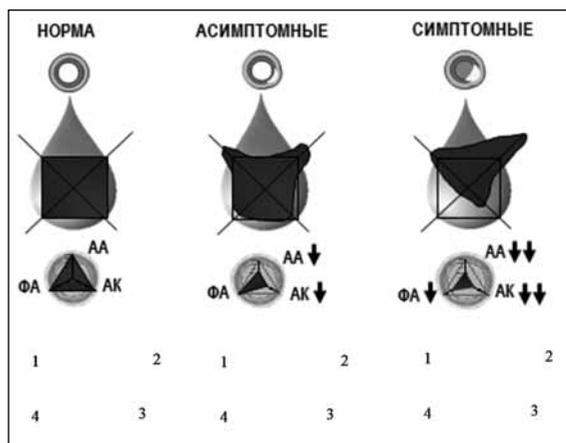


Рис.3. Показатели гемостаза при симптомной и асимптомной атеросклеротической патологии сонных артерий.

Первый ряд – условное обозначение просвета сосуда

Второй ряд – условное отображение параметров крови: 1 гемореология, 2 свертывающая и 3 противосвертывающая системы, 4 фибринолиз.

Третий ряд – условное отображение атромбогенных свойств эндотелия.

ФА – фибринолитическая активность;

АА – антиагрегационная активность;

АК – антикоагулянтная активность

тромбоэмболии или «реологической окклюзии» требует некоего дополнительного внешнего воздействия на систему кровь-сосудистая стенка, что может привести к их разбалансировке.

Рассматривая прогрессирование атеросклероза, необходимо отметить влияние основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, метаболических сдвигов. Одним из таких факторов в настоящее время признается «метаболический синдром» (МС), в состав которого входят: гиперлипидемия (особенно триглицеридемия), артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия и др.

Проведенное нами исследование выявило значимые гемореологические и гемостатические изменения у лиц с метаболическим синдромом на фоне атеросклероза [13]. Наличие МС резко ухудшает также атромбогенную активность сосудистой стенки, в том числе даже при отсутствии острого ишемического цереброваскулярного эпизода. У больных с ИИ на фоне МС выявлено

более тяжелое клиническое течение и позднее восстановление нарушенных функций по сравнению с больными без МС. Это сочеталось со значимыми гемореологическими изменениями – как микрореологических характеристик крови (в виде образования более крупных и прочных эритроцитарных агрегатов и стойких изменений деформируемости эритроцитов исходно и в динамике заболевания), так и макрореологических характеристик крови (вязкость крови, агрегация тромбоцитов) [15].

Наличие МС резко подавляет атерогенную активность сосудистой стенки, даже при отсутствии острого ишемического цереброваскулярного эпизода. Отмечено постепенное истощение антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических возможностей сосудистой стенки в динамике ишемического инсульта, причем при сопутствующем МС ряд показателей говорит об уже исходно нарушенной реактивности эндотелия. Вероятно, возникающие на фоне метаболического синдрома изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ишемического инсульта, предрасполагая к его развитию и неблагоприятному течению.

Подводя итог, можно констатировать следующее. Атеросклероз – мультимодальный и прогрессирующий процесс, затрагивающий интересы врачей различных специальностей. Многогранность и многоплановость патогенетических моментов атеросклероза как основной и ведущей первопричины развития сосудистых поражений мозга отражена в различных аспектах изучения этой проблемы – от обширных структурно-морфологических изменений до вариантов девиации характеристик крови (биохимических, липидологических, конформационных, гемостатических и т.д.) В то же время только взаимосвязь и объединение полученных морфологических и патофизиологических данных поможет реально оценить истинную степень вклада процесса атеросклероза в поражении сосудистой стенки и наметить пути их сочетанной и адресной коррекции с целью предотвращения развития грозных клинических осложнений, одним из которых являются ишемические нарушения мозгового кровообращения.

Выводы

1. Отмечена патогенетическая гетерогенность ишемических НМК при атеросклерозе мозговых артерий. Развитие ишемии мозга возможно по атеротромботическому, в том числе механизму артерио-артериальных эмболий, гемодинамическому, кардиоэмболическому и гемореологическому механизмам.

2. Важнейшими характеристиками реализации того или иного подтипа ишемических НМК являются структурные изменения сосудистой системы вследствие атеросклеротического поражения, определяемого ультразвуковыми методами исследования: строение атеросклеротической бляшки и степень каротидного стеноза.

3. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях не является стабильной структурой, а подвергается постоянному развитию. Регресс атеросклеротической бляшки может быть следствием ее разрушения с выходом атероматозных масс в просвет артерии. Включение в ткань атеросклеротической бляшки мелких сосудов и организация пристеночных тромбов и/или развитие геморрагий внутри бляшки может приводить к изменению ее структуры и манифестации клинических симптомов.

4. Гемореологические и гемостатические свойства на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только участвуют в обеспечении адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и включаются в патогенетические механизмы, лежащие в основе тромбогенеза и атерогенеза, и приводящие к развитию НМК.

5. Отмечена взаимосвязь и взаимовлияние структурных и функциональных изменений сосудистой системы при атеросклерозе, в том числе и при доклинической асимптомной стадии поражения. Грубые структурные поражения МАГ у больных с ишемическими инсультами ассоциируются с выраженными гемостатическими и гемореологическими нарушениями на фоне эндотелиальной дисфункции. Метаболический синдром является неблагоприятным фоном развития и дальнейшего прогрессирования ишемических НМК. Относительная компенса-

ция сосудистого процесса при выходе из острого периода инсульта достигается, по-видимому, за счет чрезвычайного напряжения защитных компонентов систем гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Срыв, поломка взаимосвязей внутри указанных систем могут способствовать

усугублению процесса развития сосудисто-мозговой недостаточности и реализации острого НМК.

6. Проблема асимптомных стенозов может и должна стать ведущей в превентивной ангионеврологии.

Литература

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М. Медпресс-информ. 2006г, 256 с.
2. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). Ж. Кардиология., 2008, №2, с.17-24.
3. Bhatt DL et al., for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180-189
4. Танашиян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г., и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. Неврологический вестник. 2007. Т. 39, вып. 1, с. 12-16.
5. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. Circulation Research. 2001. Vol. 88.p. 877.
6. Ernst E. Haemorheology, cardiovascular risk factors and disease. J. Intern. Angiol. - 1996. - Vol. 15, N 2. - Suppl. 1. - P. 36.
7. Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. Stroke 2001; 32:2782-86
8. Rothwell P.M., Gibson R., Warlow C.P. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. Stroke. 2000;31:615-621.
9. Gronholdt M, Nordestgaard B., Schroederet T. et al. Ultrasonic Echolucent Carotid Plaques Predict Future Strokes. Circulation. 2001;104; 68-73
10. Troyer A., Saloner D., Xian Mang Pan, Velez P. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms. J Vasc Surg 2002; 35: 741-747.
11. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., и др. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика. Журнал «Ультразвуковая и функциональная диагностика». 2004, №4, стр.68-77.
12. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005.
13. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В., Шабалина А.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. Клиническая медицина, 2007, №1, с. 40-44

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Вопрос. Как проводить профилактику венозных тромбозов у больных с активным раком? Можно ли у них использовать варфарин или он противопоказан?

Ответ. Активный рак не является противопоказанием к применению варфарина и других антагонистов витамина К. Рак – один из многочисленных факторов риска венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии. Подходы к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений при раке и наличии других факторов риска принципиально не отличаются. В хирургии операция по поводу рака – основание для продления подкожного введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина вплоть до 28 суток. В ортопедической хирургии наличие активного рака – весомое основание в пользу продления профилактики до 35 суток (в качестве одного из подходов здесь рассматривается применение антагонистов витамина К с целевым МНО от 2 до 3). У нехирургических больных целесообразность профилактики с использованием парентерального введения антикоагулянтов рассматривается при возникновении заболеваний, требующих ограничения подвижности, особенно если при этом потребовалась госпитализация.

Помощь в принятии решения о целесообразности профилактики может оказать приведен-

ная ниже модель индивидуальной оценки риска, клиническое значение которой оценено преимущественно у больных раком [N Engl J Med 2005; 352: 969-977].

У больных с постоянным катетером в центральной вене применение низкомолекулярных гепаринов или низкой дозы антагонистов витамина К (в частности, варфарина в фиксированной дозе 1 мг) для предупреждения тромбоза катетера не рекомендуется. До появления новых фактов у больных раком, получающих химиотерапию или гормональную терапию, использование профилактики для предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений не рекомендуется. Применение первичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений с целью улучшения выживаемости не рекомендуется [Chest 2008; 133: 381S-453S].

Вопрос. В чем необходимость внутривенного введения нефракционированного гепарина при тромболитической терапии стрептокиназой? Ведь при этом происходит выраженное увеличение АЧТВ вплоть до невозможности его определить?

Ответ. Возможность сочетания внутривенного введения стрептокиназы и нефракционированного гепарина в течение 48 часов можно

Таблица

Индивидуальная оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений у госпитализированных больных.

Фактор риска	Число баллов
Рак	3
Венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейдена, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 минут)	2
Предписание соблюдать постельный режим, не связанное с необходимостью операции	1
Возраст старше 70 лет	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Примечание: доказана польза профилактики у больных со значениями индекса ≥ 4 .

рассматривать только при лечении острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ. У больных с тромбозом легочной артерии такое сочетание препаратов противопоказано.

В последние годы стала очевидной польза добавления к стрептокиназе антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов эноксапарина и ревиварина, а также фондапаринукса) на достаточно длительный срок (около 1 недели). Однако эффективность и безопасность такого подхода охарактеризована только у больных без выраженного нарушения функции почек и высокого риска кровотечений. Целесообразность сочетания стрептокиназы с 48-часовой инфузией нефракционированного гепарина остается неясной (так, по данным объединенного мета-анализа многочисленных исследований небольшое снижение частоты неблагоприятных исходов практически уравновешивается увеличением опасности серьезных кровотечений [*N Engl J Med* 1997; 336: 847-860]). Однако подобный подход в настоящее время рекомендуется наиболее авторитетными международными профессиональными сообществами [*Chest* 2008; 133: 708S-775S; *JACC* 2008; 52: 210-247; *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945]. При этом особое внимание следует уделять дозе препарата, чтобы не допустить слишком высокого уровня антикоагуляции: первоначальный болюс 60 ЕД/кг (но не более 4000 ЕД) с началом инфузии 12 ЕД/кг (но не более 1000 ЕД/час) и дальнейшем подбором дозы, обеспечивающей удлинение АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для данной лаборатории (с обязательным контролем этого показателя через 3, 6, 12 и 24 часа от начала инфузии нефракционированного гепарина). Вместе с тем следует учитывать, что применение стрептокиназы без нефракционированного гепарина более безопасно, что может иметь особое значение у больных с повышенным риском кровотечений. При этом если добавление нефракционированного гепарина к стрептокиназе необходимо для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, можно отступить 4-6 часов после введения фибринолитика, дождавшись, когда АЧТВ вернется в границы терапевтического диапазона.

Вопрос. При введении нефракционированного гепарина не удается добиться необходимого удлинения АЧТВ. Что делать дальше?

Ответ. В случаях, когда терапевтических значений АЧТВ не удается добиться при внутривенной инфузии высоких доз нефракционированного гепарина (при скорости инфузии выше 1667 ЕД/час, что соответствует суточной дозе более 40000 ЕД), говорят о резистентности к препарату. Причины ее многообразны и могут включать дефицит антитромбина, повышенное содержание в крови белков, связывающих гепарин (в частности, белков острой фазы, уровень которых растет в остром периоде различных заболеваний), а также повышенный уровень фибриногена и VIII фактора свертывания крови, способствующего снижению значений АЧТВ. При резистентности к нефракционированному гепарину есть смысл ориентироваться на уровень анти-Ха активности в крови и не увеличивать дозу нефракционированного гепарина, если значения этого показателя составляют как минимум 0,35 МЕ/мл [*Chest* 2008; 133: 141S-159S]. Показано, что у больных с тромбозом легочной артерии подобный подход позволяет добиться таких же клинических результатов, что и дальнейшее повышение дозы под контролем АЧТВ. Он представляется особенно оправданным у больных с повышенным риском кровотечения. В качестве альтернативы можно рассмотреть применение лечебной дозы низкомолекулярных гепаринов, если это позволяет сделать клинические обстоятельства. При определении причин резистентности к нефракционированному гепарину раньше предлагали определять уровень антитромбина в крови, однако его низкое содержание обычно является следствием лечения гепарином, а не причиной резистентности к препарату [*Chest* 2001; 119: 64S-94S].

Вопрос. Мы дважды наблюдали эмболический инсульт после восстановления синусового ритма, несмотря на негативный результат чреспищеводного ультразвукового исследования сердца. Выходит, это не полностью гарантирует безопасность кардиоверсии?

Ответ. Чувствительность чреспищеводного ультразвукового исследования сердца в отно-

шении выявления тромба в левом предсердии и его ушке составляет более 95% (т.е. можно ожидать, что у нескольких человек из 100 результат исследования окажется ложноотрицательным) [JACC 2006; 48: 2077-84]. Кроме того очевидно, что информативность этого метода обследования сильно зависит от опытности специалиста по ультразвуковой диагностике. Известно также, что, несмотря на устранение аритмии и удержание синусового ритма, процесс восстановления сократимости левого предсердия может затягиваться на несколько недель (и он тем дольше, чем длительнее сохранялась аритмия до кардиоверсии). Все это время сохраняются условия для тромбообразования в ушке левого предсердия и повышен риск артериальных тромбоэмболий. Преходящий тромб в ушке левого предсердия описан даже на фоне введения терапевтических доз антикоагулянтов. Поэтому при использовании чреспищеводной эхокардиографии особенно важно строго придерживаться следующего правил [Chest 2008; 133: 546S-592S]:

(1) Исследование должно проводиться на фоне терапевтического уровня антикоагуляции: при внутривенном введении нефракционированного гепарина не ранее, чем будет достигнуто удлинение АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для лаборатории конкретного лечебного учреждения; как минимум через 4-6 часов после подкожной инъекции лечебной дозы низкомолекулярного гепарина; как минимум через 5 суток после начала подбора дозы варфарина и не ранее, чем МНО будет находиться в границах терапевтического диапазона (от 2 до 3) два последовательных дня.

(2) Терапевтический уровень антикоагуляции следует поддерживать после чреспищеводной эхокардиографии: по кардиоверсии, во время нее и как минимум в ближайшие 4 недели. При этом в случаях, когда процедуру проводили на фоне парентерального введения антикоагулянтов, в последующем можно перейти на прием варфарина внутрь. Причем лечебную дозу гепарина можно отменить как минимум через 5 суток после начала подбора дозы варфарина и не ранее, чем МНО будет находиться в границах терапевтического диапазона (от 2 до 3) два последовательных дня.

Вопрос. У больного стоит кава-фильтр. Как долго он должен принимать варфарин?

Ответ. Постоянный кава-фильтр в нижней полой вене – один из факторов риска рецидива венозного тромбоза, поэтому такие больные должны достаточно долго получать терапевтическую дозу антикоагулянтов (в широкой практике это антагонисты витамина К с целевым МНО от 2 до 3). Оптимальная длительность такого лечения не определена. Современные рекомендации указывают, что длительность применения лечебной дозы антикоагулянтов у больных с таким устройством должна быть такой же как и без него (т.е. от 3-х месяцев до неопределенно долгого) [Chest 2008; 133: 454S-545S]. Вместе с тем результаты отдаленного наблюдения за больными, получавшими антагонисты витамина К как минимум 3 месяца, показывают, что случаи тромбоза глубоких вен после имплантации кава-фильтра возникают чаще, чем при медикаментозном лечении, в ближайшие 2-2,5 года [Circulation 2005; 112: 416-422]. Очевидно, это свидетельствует в пользу достаточно длительного (многолетнего) применения варфарина у подобных больных.

Вопрос. После операции коронарного шунтирования больному был назначен варфарин. Как долго надо его принимать?

Ответ. Сама по себе операция коронарного шунтирования не является основанием для применения антагонистов витамина К. Для профилактики тромботических осложнений атеросклероза эти больные должны неопределенно долго принимать ацетилсалициловую кислоту (аспирин). В случаях, когда операция выполнялась при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, к аспирину рекомендуют добавить клопидогрел на 9-12 месяцев [Chest 2008; 133: 776S-814S]. Антагонисты витамина К после операции коронарного шунтирования используются в случаях, когда к ним есть специальные показания – в частности, больному имплантированы протезы клапанов сердца, имеется мерцательная аритмия с повышенным риском тромбоэмболических осложнений или он перенес тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболию легочной артерии; целевые значения МНО и длительность приема антагонистов

витамина К определяются этими особыми показаниями. Так, антагонисты витамина К следует использовать пожизненно при наличии механических протезов клапанов сердца, мерцательной аритмии с повышенным риском тромбоемболических осложнений, в то время как в случаях, когда послеоперационный период осложнился развитием тромбоза глубоких вен и/или тромбоемболией легочной артерии и у больного нет сохраняющихся факторов риска рецидива, обычно достаточно 3-х месячного лечения. В случаях, когда антагонисты витамина К были назначены у больных без мерцательной аритмии в анамнезе из-за затянувшегося пароксизма в периоперационном периоде, минимальная длительность применения препаратов этой группы составляет 4 недели после восстановления синусового ритма, а если поводом к назначению послужило развитие обширного переднего инфаркта миокарда, в особенности с тромбом в полости левого желудочка – от 3 до 6 месяцев [http://www.acc.org/clinical/guidelines/cabg/cabg.pdf]. По мнению ряда экспертов при использовании антагонистов витамина К у больных, перенесших коронарное шунтирование, не стоит отказываться от одно-временного приема аспирина [Chest 2008; 133: 776S-814S]. Однако при высоком риске кровотечений, очевидно, стоит ограничиться монотерапией антагонистами витамина К.

Вопрос. Какова тактика ведения больного, принимающего варфарин и аспирин перед экстракцией зуба?

Ответ. При экстракция одного или нескольких зубов, процедурах на каналах корня зуба у больных, получающих антагонисты витамина К, рекомендуется продолжить прием препаратов этой группы во время вмешательства, а для предотвращения кровотечений использовать гемостатические агенты местно, в полости рта [Chest 2008; 133: 299S-339S]. Очевидно, процедуру лучше выполнять, когда значения МНО находятся на нижней границе терапевтического диапазона. Прерывать прием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) не рекомендуют. Из-за недостаточной изученности наилучшие подходы в случаях, когда больной принимает и аспирин и клопидогрел, не ясны. У больных с высоким рис-

ком коронарных осложнений (первые 4-6 недель после имплантации голометаллических стентов; первый год после имплантации стентов, выделяющих антиролиферативные лекарства; недавно перенесенный острый коронарный синдром, особенно с высоким риском тромботических осложнений) разумно не прерывать прием клопидогрела, несмотря на возможное увеличение риска кровотечений во время процедуры. В остальных случаях, когда ожидается достаточно крупное вмешательство и возможности контроля кровотечения ограничены, по-видимому, есть основания приостановить прием клопидогрела как минимум за 5, а лучше за 10 суток до процедуры. Возобновить прием препарата желательнее безотлагательно (через 6-24 часа после лечения) как только будет обеспечен стабильный гемостаз.

Вопрос. Нужен ли варфарин, если пароксизмы мерцательной аритмии возникают достаточно редко (например, 2 раза в год)?

Ответ. У данного больного имеется пароксизмальная мерцательная аритмия, т.к. очевидно, что он перенес, по меньшей мере, 2 пароксизма. Известно, что большинство пароксизмов мерцательной аритмии протекают бессимптомно, даже в случаях, когда их продолжительность приближается к 48 часам или превышает этот срок, и современные антиаритмические средства не способны полностью устранить возникновение подобных эпизодов, даже если клинически выраженные пароксизмы отсутствуют [JACC 2004; 43: 47-52]. Поэтому по современным представлениям антагонисты витамина К показаны всем больным с пароксизмальной мерцательной аритмией в случаях, когда они имеют дополнительные факторы риска возникновения артериальных тромбоемболических осложнений (для принятия решения о необходимости использования антагонистов витамина К в широкой клинической практике в настоящее время используют шкалу CHADS₂) [Eur Heart J 2006; 27: 1979-2030. Chest 2008; 133: 546S-592S].

Вопрос. Массивная ТЭЛА случилась на фоне терапевтической гипокоагуляции (МНО 2,5). Какая должна быть антитромботическая терапия?

Ответ. Больному с массивной ТЭЛА показана тромболитическая терапия. Продолжающееся использование антагонистов витамина К с терапевтическими значениями МНО – относительное противопоказание к тромболитической терапии [Eur Heart J 2008; 29: 2276-2315]. Поэтому решение о ее проведении должно приниматься индивидуально с учетом тяжести нарушений гемодинамики и дыхания с одной стороны и риска угрожающих жизни кровотечений у конкретного больного с другой. Если принято решение проводить тромболитическую терапию, разумно предпочесть краткосрочный режим введения фибринолитика (в частности, 2-х часовое вместо многочасового и суточного) и отказаться от использования гепарина [Chest 2008; 133: 454S-545S]. Рецидив ТЭЛА на фоне терапевтической гипокоагуляции – основание рассмотреть целесообразность установки кафа-фильтра, особенно у больных с не исчезающей выраженной легочной гипертензией. Можно думать также об увеличении целевых значений МНО до 3,0-3,5, причем необходимо предпринять все усилия, чтобы МНО постоянно находилось в границах терапевтического диапазона. В отдельных случаях не исключена целесообразность перехода на подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина, по крайней мере, до ликвидации основных проявлений текущего тромбоза. Кроме того, желательно попытаться выяснить причину рецидивирования ТЭЛА (анатомические особенности, сохраняющиеся факторы риска, наличие тромбофилии).

Вопрос. В последнее время много обсуждается вероятность рикошетного тромбоза на фоне резкой отмены нефракционированного гепарина. Означает ли это, что дозу нефракционированного гепарина надо снижать постепенно?

Ответ. Реактивация тромбообразования после прекращения краткосрочного введения терапевтической дозы антикоагулянта, скорее всего, связана с недостаточной продолжительностью активного антитромботического лечения, кото-

рое прекращается до устранения процессов, приведших к возникновению тромбоза (так, по современным представлениям антитромботическое лечение тромбоза глубоких вен/тромбоза легочной артерии должно продолжаться как минимум 3 месяца). В настоящее время оптимальные подходы к предотвращению реактивации заболевания после прекращения парентерального введения антикоагулянтов остаются не выясненными. Представляется, что наибольшей пользы можно ожидать от ликвидации причины, приведшей к появлению тромбоза (в частности, выполнения ангиопластики/стентирования стеноза, ответственного за возникновение острого коронарного синдрома) и, возможно, продления введения лечебной дозы антикоагулянтов (в частности, недельное, а не 2-х суточное лечение острого коронарного синдрома). Есть свидетельства, что возникновению феномена отмены препятствует также продление подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина в несколько меньшей дозе, чем та, которая применялась в ранние сроки заболевания. Для внутривенной инфузии нефракционированного гепарина у больных с острым коронарным синдромом предлагают уменьшить дозу вдвое примерно за 12 часов до отмены или перейти на несколько дней на подкожное введение более низкой дозы препарата. Однако клиническая эффективность подобных подходов не определена. Кроме того, не исключено, что при остром коронарном синдроме некоторую пользу может принести более интенсивное лечение антиагрегантами (в частности, добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте). При этом не исключено, что указанные подходы приобретают особое значение у больных с неблагоприятным краткосрочным прогнозом заболевания (высоким риском смерти, инфаркта миокарда или его рецидива).

**Ответы подготовил
Явелов И.С.**

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный антитромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 200 миллионов пациентов



КЛЕКСАН®
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

sanofi aventis

Главное – здоровье

Представительство АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11
www.sanofi-aventis.ru

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

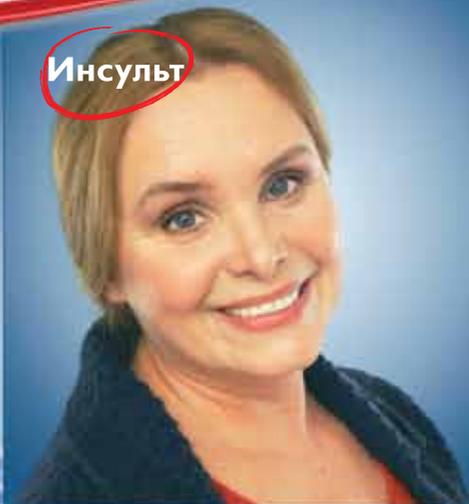
Плавикс®

(Клопидогреля гидросульфат)

Таблетки 75 мг



ОКС



Инсульт



Инсульт

ОКС



ЗПА

Плавикс® изучен в 8 больших клинических исследованиях, включавших более 100 000 пациентов*

ДОКАЗАНО ЖИЗНЬЮ

Доказанная защита
у широкого круга пациентов



*Исследования: CAPRIE, CURE, CREDO, MATCH, CLARITY, COMMIT, CHARISMA, CASPAR.
С подробной информацией можно ознакомиться в инструкции по применению.

sanofi aventis
Плавикс - лекарство

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411. www.sanofi-aventis.ru

Reg. номер П N015542/01 от 05.03.2009
RU.CLO.08.12.15