

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№1, 2014

Учредитель:

ООО «РеФарм Медиа»

Главный редактор:

Грацианский Н.А., д.м.н., профессор

Зам. гл. редактора:

Панченко Е.П., д.м.н., профессор

Явелов И.С., д.м.н.

Общественный редакционный совет:

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

Добровольский А.Б., д.б.н., профессор

Карлов Ю.А., д.м.н., профессор

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

Парфёнов В.А., д.м.н., профессор

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

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

Сулимов В.А., д.м.н., профессор

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

Шалаев С.В., д.м.н., профессор

Ответственный за выпуск:

Дьяков И.Н., к.б.н.

Дизайн, верстка:

Лазунова И.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

Издательство:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

ООО «Ремедиум» remedium@remedium.ru

Рекламное агентство «Ре Медиа»:

Н. Ливенская, Е. Морозова, Ю. Калыгина

reklama@remedium.ru

Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10

Тел./факс: 780-34-25

Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

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

Подписано в печать: 30.04.2014

Тираж: 12 000 экз.

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

К восьмидесятилетию академика

Е.И.Чазова.....2

ТРОМБОЗ.**АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Применение ацетилсалициловой кислоты у кардиологических больных: существующие проблемы и новые показания

П.С. Лагуга.....5

Роль определения функциональной активности тромбоцитов при применении клопидогрела в практике лечения больных с коронарной болезнью сердца

И.С. Явелов.....22

Практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях у больных венозными тромбозами с осложнениями

Н.М. Воробьева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, О.В. Ермолина, Т.В. Балахонина, З.Б. Хасанова, А.И. Кириенко, Е.П. Панченко.....33

Сложности выбора антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий и коронарным атеросклерозом: место новых антикоагулянтов к 2014 г.

О.В. Аверков.....44

Дабигафран этексилат – новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбозами с осложнениями

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко.....50

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический разбор пациента с ОКС, вызванным тромбозом ранее установленного стента

Е.П.Панченко.....59

Тромбоз левого предсердия после установки окклюзирующего устройства Watchman Device в ушко левого предсердия

Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Жиров, Н.В. Романова, В.В. Грамович, Е.В. Дзыбинская, С.Н. Терещенко.....78

АТЕРОСКЛЕРОЗ.**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Аторвастатин в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза: критерии выбора дозы в различных популяциях пациентов

А.В. Сусеков.....86

ЭХО АТЕРОШКОЛ

Эхо атерошкол

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко.....98



**ЧАЗОВ
Евгений
Иванович**

К 85-ЛЕТИЮ ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ЧАЗОВА

10 июня 2014 г. свой юбилей отмечает Евгений Иванович Чазов – академик РАН, генеральный директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, главный внештатный кардиолог Минздрава России.

Е.И. Чазов в 1953 г. окончил Киевский медицинский институт и поступил в ординатуру на кафедру госпитальной терапии 1-го Московского медицинского института, руководителем которой был выдающийся отечественный кардиолог А.Л. Мясников. Спустя три года Е.И. Чазов защитил кандидатскую диссертацию.

В дальнейшем в течение многих лет Е.И. Чазов был связан с Институтом терапии АМН СССР, где он прошел путь от младшего научного сотрудника до директора этого института, преобразованного в 1967 г. в Институт кардиологии (с 1976 г. – Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова) АМН СССР.

По предложению и активном участии академика Е.И. Чазова в 1975 г. был создан Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, преобразованный в 1997 г. в Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, который Евгений Иванович возглавляет по сей день. В состав Центра входят клинический, теоретический институты и экспериментальное производство. Сегодня это ведущий многопрофильный кардиологический комплекс, оказывающий высококвалифицированную и специализированную помощь.

Научные интересы Е.И. Чазова формировались под влиянием его учителя директора Института терапии АМН СССР, лауреата международной премии «Золотой стетоскоп» академика АМН СССР А.Л. Мясникова. В 60-е гг. по инициативе Е.И. Чазова и содействии ведущих кардиологов СССР была разработана и внедрена в практику система поэтапного лечения больных инфарктом миокарда. Она включала специализированные бригады скорой помощи, блоки интенсивной терапии и специализированные кардиологические отделения с последующей санаторно-курортной реабилитацией.

Широкую известность получили работы Е.И. Чазова по тромболитической терапии. С 1960 г. он начал применять эти препараты для лечения инфаркта миокарда, а в 1974 г. впервые в мире применил их интракоронарно. В 1963 г. Евгений Иванович защитил докторскую диссертацию. А еще через два года стал профессором. За монографию «Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней» Е.И. Чазов удостоен премии АМН СССР им. С.П. Боткина (1967), а за монографию «Очерки неотложной кардиологии» – премии АМН СССР им. А.Л. Мясникова (1977). Интерес к тромболитической терапии сохранился у Евгения Ивановича и в настоящее время. При его участии с по-

мощью генно-инженерной технологии создан и внедрен в практику тромболитический препарат нового поколения – проурокиназа.

Е.И. Чазовым с сотрудниками были разработаны методы борьбы с опасными для жизни нарушениями ритма и проводимости сердца при инфаркте миокарда, включая применение лекарственных средств, электроимпульсной терапии и стимуляции сердца.

Несомненной заслугой Е.И. Чазова является организация работ в области фундаментальных проблем кардиологии. Результаты исследований по изучению функции и метаболизма миокарда на клеточном и молекулярном уровнях опубликованы в ряде монографий и в многочисленных статьях в отечественной и зарубежной печати. Е.И. Чазовым и его сотрудниками впервые был изучен креатинфосфатный путь транспорта энергии в миокарде. Результаты этого исследования в 1977 г. были зарегистрированы как открытие.

В настоящее время под руководством Е.И. Чазова активно ведутся фундаментальные и клинические исследования, касающиеся изучения механизмов развития атеросклероза, роли стресса и депрессии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Большой заслугой Е.И. Чазова является создание в нашей стране единой системы кардиологической службы с центрами и научно-исследовательскими институтами во всех регионах. Научная, организационная и общественная деятельность Евгения Ивановича получила на Родине и за рубежом высокую оценку. В 1967 г. он избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1971 г. – академиком АМН СССР, в 1979 г. – академиком АН СССР.

Е.И. Чазов – почетный член Венгерской, Болгарской академий наук, Сербской академии наук и искусств, Украинской, Румынской, Польской, Колумбийской академий медицинских наук, Мексиканской национальной академии медицины. Он почетный доктор Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Иенского университета (ФРГ), Карлова университета (Чехия), университета Куинс (Канада), Краковского университета (Польша), медицинского факультета Белградского университета (Югославия), почетный член Американской ассоциации сердца, Шведского научного медицинского общества, Международной коллегии по высшей нервной деятельности (США) и ряда других организаций.

Е.И. Чазов в 1997 г. был награжден премией Фонда Леона Бернара с вручением медали «За выдающиеся заслуги в области общественной медицины».

В 70–80-е гг. Евгений Иванович совместно с Б. Лауном (США) инициировал создание международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В течение ряда лет Евгений Иванович был сопредседателем этого движения, которому в 1985 г. была присуждена Нобелевская премия мира.

В 2013 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Амстердаме Евгению Ивановичу Чазову была вручена высокая награда – Золотая медаль Европейского кардиологического общества.

Наряду с научно-исследовательской, Е.И. Чазов ведет большую научно-организационную работу. Под его руководством разработана Государственная программа научных исследований по кардиологии, Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», создана Ассоциация кардиологов стран СНГ. Он является председателем Научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям РАМН, членом коллегии Министерства здравоохранения РФ.

Евгений Иванович много внимания уделяет развитию отечественной кардиологической школы, подготовке кадров. Под его руководством защищено 33 докторских и 59 кандидатских диссертаций. Под его редакцией и с его авторским участием созданы два издания 4-томного руководства «Болезни сердца и сосудов» (1982, 1992), два издания «Руководства по рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний» (2004, 2014). Евгений Иванович – автор более 550 научных трудов, в их числе 15 монографий, ряд из которых переведены на иностранные языки в США, ФРГ, Польше, Югославии и других странах. Евгений Иванович – автор публицистических книг «Здоровье и власть» (1992) и «Рок» (2000), которые вызвали большой интерес у читателей.

Организаторские способности Е.И. Чазова были высоко оценены государством: в 1967–1986 гг. он возглавляет IV Главное управление при Министерстве здравоохранения СССР, в 1968–1986 гг. – заместитель министра, а в 1987–1990 гг. – министр здравоохранения СССР.

Евгений Иванович Чазов – лауреат Ленинской премии (1982), трижды лауреат государственных премий СССР (1969, 1976, 1991), лауреат Госпремии РФ (2003). За плодотворную научную, лечебную и общественную деятельность Е.И. Чазову присвоено звание Героя Социалистического Труда. Он четырежды награжден орденом Ленина, орденами РФ «За заслуги перед Отечеством» I и II степени.

Президиум Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), журнал «Атеротромбоз» поздравляют Евгения Ивановича с юбилеем и желают ему здоровья, хорошего настроения и неиссякаемого творческого долголетия.

ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ

П.С. Лагута

НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Активация тромбоцитов и последующее тромбообразование играют ключевую роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время известны и активно используются антитромботические препараты различного механизма действия. Тем не менее ацетилсалициловая кислота (АСК), чья клиническая эффективность и безопасность подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами, и на сегодняшний день продолжает рассматриваться в качестве золотого стандарта антитромботической терапии. Ежегодно во всем мире потребляется приблизительно 40 тыс т АСК и только в США более 50 млн человек принимают свыше 10 блн таблеток АСК с целью лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Вместе с тем, несмотря на широкое и многолетнее применение АСК, сохраняются спорные вопросы относительно его минимально эффективной дозы, безопасности длительного приема, наличия индивидуальной чувствительности к действию препарата, целесообразности назначения при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизм действия АСК

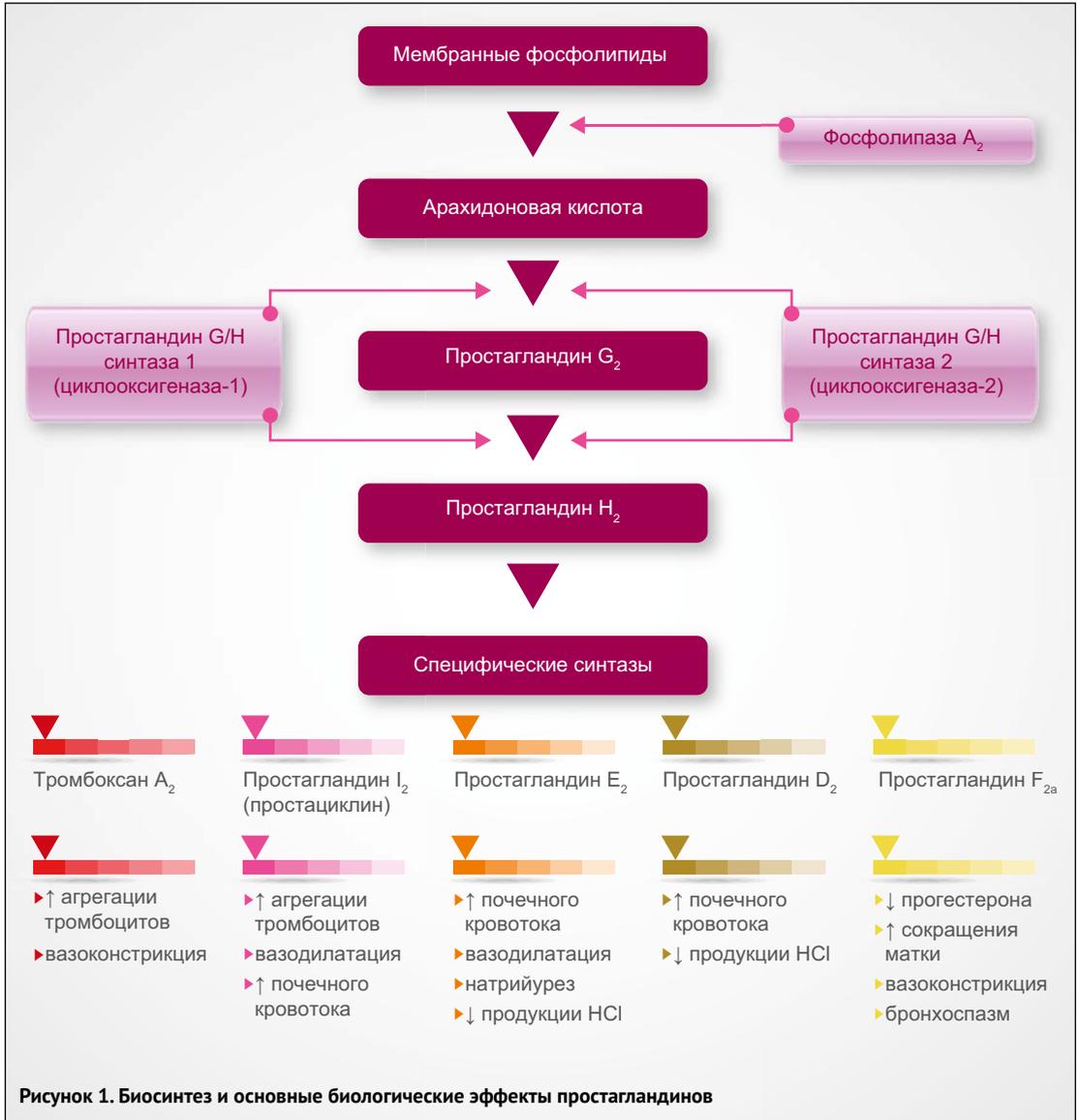
По современным представлениям, АСК необратимо ацетирует гидроксильную группу в молекуле циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, который встречается в двух изоферментных

формах (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и катализирует биосинтез простагландинов и других эйкозаноидов. ЦОГ-1 – основная форма фермента, встречающаяся в большинстве клеток [2] и определяющая физиологические функции простагландинов, включая контроль над локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистых оболочек (рис. 1) [3]. ЦОГ-2 содержится в организме в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов [4]. ЦОГ-2 в 50–100 раз менее чувствительна к действию АСК [5], чем ЦОГ-1, что объясняет то, почему ее противовоспалительные дозы значительно превышают антитромботические. Антитромбоцитарный эффект АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбосана A_2 – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации (рис. 1).

Эффективность АСК для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний была установлена для широкого диапазона доз от 50 до 1 500 мг/сут [6]. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Показано, что ежедневный прием АСК в дозах 75–150 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбосана A_2 в тромбоцитах [7]. АСК, по крайней мере в низ-

ких дозах, существенно не влияет на синтез простаглицлина – природного антиагреганта и вазодилатора (рис. 1). В отличие от тромбосана A₂, в синтезе которого основная роль принадлежит ЦОГ-1 тромбоцитов, в образовании простаглицлина принимают участие оба изофермента и в большей степени ЦОГ-2, которая практически нечувствительна к низким

дозам АСК [8, 9]. Так как тромбоциты представляют собой безъядерные клетки, неспособные синтезировать белки, то необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводит к тому, что блокада образования тромбосана A₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов – в течение 7–10 дней, в то время как



действие АСК на синтез простаглицлина менее продолжительно и зависит от частоты приема препарата [10]. Снижением образования простаглицлина в сосудистой стенке в условиях неадекватного подавления тромбоксана А₂ объясняют негативное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений ингибиторов ЦОГ-2 – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [11]. Однако данные клинических исследований [12] не подтвердили ослабления антитромботического эффекта при применении более высоких доз АСК. Важно также отметить, что наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов осуществляется в системе порталного кровообращения, поэтому антитромбоцитарный эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке [13]. Именно с этим связана биохимическая селективность малых доз АСК, которая объясняет то, почему при их применении больший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицлина.

Оптимальная доза АСК

Выбор дозы препарата должен основываться на доказанной эффективности при той или

иной клинической ситуации. Минимальной для большинства сердечно-сосудистых заболеваний считается доза АСК 75 мг/сут (*табл. 1*). Результаты крупных исследований показали, что доза 75 мг/сут эффективна в снижении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и сосудистой смерти у больных стабильной (SAPAT) [14] и нестабильной стенокардией (RISC) [15], инсульта и смерти – у лиц с транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (SALT) [16] и у перенесших каротидную эндартерэктомию [17]. В прямых сравнительных исследованиях было установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Так, в исследовании Dutch TIA был сопоставлен эффект АСК в дозах 30 и 283 мг/сут у 3131 больного, перенесшего ТИА или малый ишемический инсульт [18]. Статистически значимых различий частоты сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами выявлено не было. Исследование ACE изучало эффективность четырех режимов назначения АСК (81, 325, 650, 1300 мг) у 2800 больных, перенесших эндартерэктомию [19]. После трех месяцев терапии частота инсульта, ИМ или смерти была достоверно ниже у больных, получавших АСК в дозах 81–325 мг/сут, чем у принимавших препарат в дозах 650–1300 мг/сутки (6,2 и 8,4% со-

Таблица 1. Сосудистые заболевания, при которых установлена эффективность АСК, и минимальные эффективные дозы (The Eighth ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008)

Состояния	Минимальная эффективная доза, мг/сут
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт*	50
Пациенты высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний	75
Артериальная гипертония	75
Выраженный стеноз сонных артерий*	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Полицитемия	100
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт*	160

*назначение более высоких доз не обеспечивало большего снижения риска

ответственно, $p = 0,03$). При этом эффект АСК в дозах 81 и 325 мг/сут не отличался. Результаты крупного проспективного исследования, включившего более чем 5 тыс. больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, показали, что у лиц, получавших АСК в дозе 75–650 мг/сут, в течение первых 48 ч от проведения реваскуляризации, наблюдалось достоверное снижение послеоперационной смерти, а также риска развития ИМ, инсульта, почечной недостаточности, инфаркта кишечника в сравнении с теми, кому АСК не назначалась [20]. При этом не было отмечено какого-либо дозо-зависимого эффекта препарата на частоту фатальных и нефатальных осложнений.

Наконец, объединенный анализ результатов 65 исследований, включивших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал (табл. 2), что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии не менее эффективно, чем средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1 500 мг/сут) [12].

В настоящее время достаточной для длительного применения признана доза АСК 75–100 мг/сут [21–23]. При неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование тромбоксан A_2 -зависимой активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК 160–325 мг.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа по оценке эффективности антитромбоцитарных препаратов, охватившего 287 исследований более чем 200 тыс. пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений [12]. Было показано, что назначение антиагрегантов уменьшает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на одну четверть, нефатального ИМ – на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. При этом отмечено достоверное снижение абсолютного риска сосудистых осложнений в различных подгруппах, которое составило: 36 на 1 тыс. у лиц, перенесших ИМ; 38 на 1 тыс. среди больных с острым ИМ; 36 на 1 тыс. у пациентов, перенесших инсульт или ТИА; 9 на 1 тыс. у лиц с острым инсультом; 22 на 1 тыс. среди пациентов со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией (табл. 3). Хотелось бы подчеркнуть, что более чем две трети этой информации было получено из исследований с применением АСК и что эффективность антитромбоцитарной терапии для каждой из категорий пациентов высокого риска была подтверждена в индивидуальных плацебо-контролируемых исследованиях с получением статистической разницы для каждой из групп.

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения эффективности различных доз АСК в профилактике сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002)

Доза АСК, мг/сут	Количество исследований	Количество больных	Снижение риска развития сосудистых событий, %
500–1500	34	22 451	19 ± 3
160–325	19	26 513	26 ± 3
75–150	12	6 776	32 ± 6
<75	3	3 655	13 ± 8
Всего	65	59 395	23 ± 2

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

АСК – единственный из анти тромботических препаратов, который в настоящее время применяется в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако эффект терапии АСК тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых осложнений (рис. 2). Это обстоятельство должно учитываться при назначении препарата в целях первичной профилактики – лицам с относительно низким риском сосудистых событий. Коррекция основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр артериального давления (АД) в ряде случаев оказывается достаточной у данных пациентов, и польза от дополнительного приема АСК будет не столь велика.

В 2009 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, организованного Международной группой по изучению испытаний анти тромботических препаратов, в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [24]. Для анализа было отобрано шесть крупных кон-

тролируемых исследований по первичной профилактике, включивших 95 тыс. пациентов низкого/среднего риска развития сосудистых осложнений (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study) [25–30]. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших ИМ, 10 – инсульт/ТИА), и они охватывали 17 тыс. больных высокого риска.

Снижение риска сосудистых событий на терапии АСК в исследованиях по первичной профилактике составило 12%, что было достоверно ($p = 0,0001$) (табл. 4). Однако в абсолютных цифрах эта разница выглядела следующим образом: 1671 событие у принимавших АСК (0,51% в год) против 1883 событий в группе контроля (0,57% в год). Таким образом, вышеуказанное преимущество приема АСК составило только 0,07% в год. Для сравнения: в исследованиях по вторичной профилактике 19%-ное снижение риска сосудистых событий на фоне применения АСК сопровождалось разницей в абсолютных значениях 6,7% и 8,2% ($p < 0,0001$) в год среди получавших и не получавших препарат.

Анализ исследований по первичной профилактике не выявил статистической разницы

Таблица 3. Эффект терапии анти тромботическими препаратами на сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистую смерть) у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002)

	ИМ в анамнезе	Острый ИМ	Инсульт или ПНМК в анамнезе	Острый инсульт	Другие группы высокого риска*
Снижение относительного риска развития сосудистых событий, %	25 ± 4	30 ± 4	22 ± 4	11 ± 3	26 ± 3
Снижение абсолютного риска развития сосудистых событий на 1 тыс. больных	36 ± 5	38 ± 5	36 ± 6	9 ± 3	22 ± 3
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	<0,0001
Средняя продолжительность лечения в мес.	27	1	29	0,7	22
Количество исследований	12	15	21	7	140
Количество больных	20 006	19 302	23 020	40 821	40 902

*больные со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией

Таблица 4. Сравнение относительного и абсолютного эффектов АСК в исследованиях по первичной и вторичной профилактике [24]

	Количество событий (АСК vs контроль)		Отношение рисков (АСК vs контроль)		Разница абсолютного риска (% в год)	
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
Основные коронарные события	934 vs 1115	995 vs 1214	0,82	0,80	-0,06	-1,00
Нефатальный ИМ	596 vs 756	357 vs 505	0,77	0,69	-0,05	-0,66
Смерть от ИБС	372 vs 393	614 vs 696	0,95	0,87	-0,01	-0,34
Инсульт	655 vs 682	480 vs 580	0,95	0,81	-0,01	-0,46
Геморрагический	116 vs 89	36 vs 19	1,32	1,67	0,01	-
Ишемический	317 vs 367	140 vs 176	0,86	0,78	-0,02	-
Неизвестной этиологии	222 vs 226	304 vs 385	0,97	0,77	-0,001	-
Сосудистая смерть	619 vs 637	825 vs 896	0,97	0,91	-0,01	-0,29
Все сосудистые события	1671 vs 1883 0,51 vs 0,57% в год	1505 vs 1801 6,7 vs 8,2% в год	0,88	0,81	-0,07	-1,49
Большие экстракраниальные кровотечения	335 vs 219	23 vs 6	1,54	2,69	0,03	-

Таблица 5. Отношение рисков развития сосудистых и геморрагических осложнений с существующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях по первичной профилактике [24]

	Основные коронарные события	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Большие экстракраниальные кровотечения
Возраст (на декаду)	1,84	2,46	1,59	2,15
Мужской пол	2,43	1,44	1,11	1,99
Сахарный диабет	2,66	2,06	1,74	1,55
Курение	2,05	2,00	2,18	1,56
Среднее АД (на 20 мм рт. ст.)	1,73	2,00	2,18	1,32
Общий холестерин (на 1 ммоль/л)	1,18	1,02	0,9	0,99
Индекс массы тела (на 5 кг/м²)	1,09	1,06	0,85	1,24

в снижении числа сосудистых событий на фоне приема АСК в различных подгруппах: у мужчин и женщин, у курящих и некурящих, при наличии или отсутствии сахарного диабета (СД), при повышенных уровнях АД, индекса массы тела, холестерина и при разном 5-летнем риске

развития ИБС – менее 2,5%, от 2,5 до 5%, от 5 до 10% и выше 10% (численность последних была крайне мала).

В исследованиях по первичной профилактике уменьшение числа основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть

от коронарных причин, внезапная смерть) на терапии АСК достигалось прежде всего за счет снижения нефатального ИМ. Пропорциональное снижение основных коронарных событий и нефатального ИМ было схожим в исследованиях по первичной и вторичной профилактике, но отмечались существенные различия в абсолютных значениях: 0,06 (0,05)% в год при первичной и 1 (0,66)% в год – при вторичной профилактике (табл. 4).

АСК значимо не влияла на общее число инсультов в исследованиях по первичной профилактике, однако достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14%. В то же время в исследованиях по вторичной профилактике применение АСК позволяло значимо уменьшить общее число инсультов на 19%, в т. ч. ишемических на 22%. Количество геморрагических инсультов увеличивалось на терапии АСК как при первичной, так и при вторичной профилактике: 116 vs 89, $p = 0,05$ и 36 vs 19, $p = 0,07$ соответственно.

Назначение АСК при первичной профилактике не оказывало значимого эффекта на частоту фатальных коронарных событий, фатального инсульта, сосудистую и общую смертность. В то же время в исследованиях по вторичной профилактике АСК уменьшала сосудистую смертность на 9%, $p = 0,06$, а общую на 10%, $p = 0,02$.

В данном метаанализе впервые была проведена оценка риска развития сосудистых осложнений и больших кровотечений среди участников исследований по первичной профилактике. Наличие каждого из следующих факторов: возраста (на декаду), мужского пола, СД, курения, повышения среднего АД (на 20 мм рт. ст.) ассоциировалось не только с увеличением риска развития коронарных событий, но и риском геморрагических осложнений (табл. 5). Авторы метаанализа считают, что предыдущие рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики абсолютно не учитывали этого обстоятельства. Вопрос о назначении АСК определяется простой

суммацией факторов риска с учетом возраста пациента, при этом считается, что риск геморрагических осложнений является постоянной и неизменяемой величиной. Подчеркивается, что назначение АСК должно осуществляться строго индивидуально и его применение не всегда оправдано даже у пациентов среднего риска. Исходя из полученных результатов метаанализа, возможная польза от приема АСК в целях первичной профилактики в абсолютных значениях лишь в два раза превышает риск геморрагических осложнений. Так, было подсчитано, что назначение АСК с целью первичной профилактики позволит предотвратить развитие пяти нефатальных коронарных событий при риске возникновения трех желудочно-кишечных и одного внутричерепного кровотечения на 10 тыс. пациентов в год.

В 2012 г. были опубликованы результаты последнего крупного метаанализа, посвященного оценке эффективности назначения АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий, включившего более 100 тыс. пациентов [31]. Помимо уже упомянутых шести крупных контролируемых исследований по первичной профилактике [25–30], были проанализированы данные еще трех более поздних исследований (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [32–34]. Как и в предыдущем метаанализе, наблюдалось достоверное уменьшение числа сердечно-сосудистых событий на терапии АСК (–10%), которое было достигнуто прежде всего за счет снижения нефатального ИМ (–20%). Не было отмечено значимого влияния на частоту фатальных ИМ, инсультов, общую и сердечно-сосудистую смертность. Положительный эффект АСК нивелировался увеличением общего количества кровотечений на 70%, в т. ч. «нетривиальных» (больших, жизнеопасных, требующих госпитализации, проведения гемотрансфузии, фатальных, церебральных) – на 30%. При анализе

подгрупп – наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых событий на терапии АСК было отмечено в «старшей» возрастной группе, в то время как риск «нетривиальных» кровотечений был несколько выше у более молодых пациентов и при более высоком уровне систолического АД.

В отличие от ранее проведенных, в данном метаанализе отдельно оценивался эффект АСК на смертность от онкологических заболеваний. Отмечалось ее недостоверное снижение на 7%, а при исключении исследований, где АСК назначался через день (Physicians Health Study, Women's Health Study) – на 12%. В последние годы обсуждается возможность антинеопластического действия АСК. В 2012 г. был опубликован метаанализ 34 исследований с применением АСК (всего 69 224 пациента), в результатах которых была доступна индивидуальная информация о причинах некардиоваскулярной смертности [35]. Было отмечено, что у принимавших АСК достоверно ниже риск смерти от онкологических заболеваний – на 15%. Более очевидное снижение риска онкологической смертности наблюдалось после 5 лет приема препарата (на 37%). При отдельном анализе восьми исследований по первичной профилактике, в которых были представлены индивидуальные данные 25 570 пациентов, отмеченные преимущества АСК проявлялись вне зависимости от принимаемой дозы препарата, пола, статуса курения, но были более очевидны в старших возрастных группах (65 лет и выше) [36]. Аналогичные, но менее впечатляющие результаты были получены в крупном наблюдательном исследовании, организованном в США и включившем более 100 тыс. исходно здоровых пациентов [37]. Снижение риска онкологической смертности на терапии АСК было более скромным и составило 8 или 16% в зависимости от используемого аналитического подхода. У принимавших препарат более 5 лет и менее 5 лет снижение риска было одинаково. Большой эффект АСК отмечался в отношении опухолей желудочно-кишечного тракта (–18%), в особен-

ности области ободочной и прямой кишки. Приведенные данные вызвали много критических замечаний. В ряде крупных исследований по первичной профилактике, таких как Women's Health Study и Physicians Health Study, не было отмечено антинеопластического эффекта АСК [25, 30]. Кроме того, в представленных результатах не был проанализирован реальный срок приема АСК. Влияние дозы препарата точно не установлено, хотя предполагаемым механизмом действия является ингибирование ЦОГ-2. Тем не менее, несмотря на все очевидные недостатки, полученная информация представляется крайне важной и нуждается в дальнейшем подтверждении в крупных наблюдениях.

Американское общество торакальных терапевтов признало целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам 50 лет без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательства 2В) [21]. В своих комментариях авторы рекомендаций отмечают, что АСК вызывала некоторое уменьшение общей смертности, а также риска онкологических заболеваний при приеме свыше 10 лет вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска. Пациенты среднего и высокого риска сосудистых осложнений могут принимать АСК с целью предотвращения ИМ, если риск его возникновения превышает возможность желудочно-кишечных кровотечений (Европейское общество кардиологов в 2012 г. не рекомендовало прием АСК лицам с отсутствием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений) [38].

Первичная профилактика у больных сахарным диабетом

Целесообразность назначения АСК в целях первичной профилактики лицам с СД также окончательно не определена. У пациентов с наличием СД риск развития сердечно-сосудистых событий в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции. Смертность

в возрастной группе старше 65 лет в 68% случаев связана с ИБС, а в 15% – с инсультом [39]. Ранее прием АСК в целях первичной профилактики при СД был рекомендован пациентам старше 40 лет или при наличии дополнительных факторов риска (курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, альбуминурия) [40]. Однако, как показали результаты метаанализа исследований по первичной профилактике [24], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, эффект АСК на основные сосудистые события не отличался в зависимости от наличия или отсутствия СД. В 2010 г. были опубликованы результаты отдельного метаанализа [41], включившего пациентов с СД из шести известных исследований по первичной профилактике (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study) [25–30], а также из трех специально организованных наблюдений (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) [32, 33, 42]. Назначение АСК приводило к снижению риска развития фатального и нефатального ИМ на 9%, а инсульта на 15%, что, однако, не было статистически значимо. Как показали результаты метаанализа [24], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, риск больших кровотечений (в основном желудочно-кишечных – ЖКК), у больных СД был на 55% выше, при том что в исследования по первичной профилактике не включались пациенты с язвенным анамнезом (табл. 5).

В настоящее время нет убедительных данных, чтобы рекомендовать прием АСК всем больным СД без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Следует также отметить, что пациенты с СД представляют собой особую когорту больных, а не просто одну из групп

высокого риска развития сосудистых осложнений. При СД наблюдается выраженное нарушение функции эндотелия, и активация процессов тромбообразования осуществляется посредством множества сложных механизмов, не связанных с основным фармакологическим действием АСК – ингибированием образования тромбосана А₂. По-видимому, с этим может быть связана ограниченная эффективность применения АСК у данных больных.

Американская диабетическая ассоциация/Американская ассоциация сердца/Американская коллегия кардиологов рекомендует прием АСК в дозе 75–162 мг/сут в целях первичной профилактики больным СД, чей 10-летний риск превышает 10%, при отсутствии повышенного риска кровотечений (анамнез ЖКК, язвенной болезни, сопутствующий прием варфарина или НПВП), что включает женщин старше 60 лет и мужчин старше 50 лет при наличии одного или более дополнительного фактора риска (курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, альбуминурия). До получения дополнительных данных прием АСК возможен у пациентов среднего риска (10-летний риск 5–10%, женщины в возрасте < 60 лет, мужчины < 50 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или мужчины старше 50 лет, женщины старше 60 лет без дополнительных факторов риска) [41].

Побочные эффекты терапии АСК

АСК, как правило, хорошо переносится больными, но иногда ее применение сопровождается развитием побочных эффектов (5–8%), частота и тяжесть которых в первую очередь определяется дозой препарата. Так, согласно результатам метаанализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК – менее 1%, средние (100–200 мг/сут) – 1,56%, а высокие (283–1 300 мг/сут) – более 5% [43].

Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутримозговые кровоизлияния) и ЖКК, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза [12]. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, однако их абсолютное количество в каждом исследовании не превышало 1 на 1 тыс пациентов в год. Артериальная гипертония иногда рассматривается как противопоказание к приему АСК, т. к. считается, что в этом случае его назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. Однако, как показали результаты исследования HOT, применение малых доз АСК у больных артериальной гипертонией в условиях подобранной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта [28].

Существует несколько механизмов развития ЖКК, связанных с приемом АСК [6]. Первый обусловлен основным антитромботическим эффектом АСК, а именно ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов. Второй связан с влиянием АСК на синтез простагландинов слизистой желудка и зависит от принимаемой дозы препарата (рис. 1). Таким образом, было бы ошибкой считать, что применение даже очень низких доз (30–50 мг/сут) АСК может полностью избавить от риска серьезных ЖКК. Тем не менее установлено, что ulcerогенный эффект АСК усиливается при увеличении дозы препарата. Так, при сравнении трех режимов назначения АСК в дозах 75, 150 и 300 мг/сут относительный риск развития ЖКК составлял соответственно 2,3, 3,2, 3,9 [44]. То есть применение препарата в минимальной дозе сопровождалось снижением риска развития данного осложнения на 30 и 40% в сравнении с дозами АСК 150 и 300 мг/сут.

Согласно результатам крупных популяционных исследований, риск ЖКК при при-

менении низких доз АСК сравним с риском, ассоциированным с приемом других антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов [45]. Основными факторами риска развития ЖКК при длительном приеме АСК являются: предшествующий анамнез ЖКК, совместное применение НПВП, антикоагулянтов, кортикостероидов, возраст старше 60 и особенно ≥ 75 лет [46]. В некоторых исследованиях в качестве фактора риска рассматривается также наличие *Helicobacter pylori* [47]. Риск повторных ЖКК на терапии АСК у лиц с их предшествующим анамнезом составляет 15% в течение года [48]. Применение ингибиторов протонной помпы, мизопростила (синтетический аналог простагландина E₂) и лечение *Helicobacter pylori* существенно снижает частоту ЖКК у пациентов с высоким риском их развития [46–48]. Однако рутинное использование противоязвенных препаратов в качестве сопутствующей терапии при назначении АСК не может быть признано приемлемым у большинства пациентов.

Таким образом, основной стратегией, позволяющей обеспечить эффективность АСК по предотвращению развития сердечно-сосудистых событий и при этом максимально уменьшить риск возможных осложнений является назначение его в минимальной дозе 75–100 мг/сут. Вторым, но также важным моментом, облегчающим длительный прием АСК, является использование его более безопасных форм. Хорошо известно, что наиболее частой причиной прекращения приема АСК является АСК-индуцированная гастропатия, возникающая вследствие раздражающего влияния препарата на слизистую оболочку желудка при его непосредственном контакте, что может проявляться различными ощущениями дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т. п. Применение таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащее которых высвобождается в тонкой кишке, не повреждая, таким образом, слизистую оболочку желудка, позволяет значительно улучшить субъективную переносимость приема препара-

та. Отмечаемое при этом замедление антитромбоцитарного эффекта не имеет существенного значения при длительном приеме АСК. Препарат Тромбо АСС (Lannacher, Австрия), выпускаемый в удобной форме: таблетки по 50 и 100 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, уже давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себя при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Проблемы терапии АСК

В последние годы в медицинской литературе часто употребляется термин «резистентность к АСК», хотя четко сформулированного определения указанного понятия к настоящему времени не дано. С клинической точки зрения под «резистентностью к АСК» подразумевается развитие тромботических осложнений на фоне его регулярного приема. Также указывается на отсутствие способности АСК адекватно подавлять продукцию тромбосана A_2 , вызывать увеличение времени кровотечения и оказывать эффект на другие показатели функциональной активности тромбоцитов у ряда больных. Среди возможных механизмов, способных влиять на клинический эффект АСК, рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена ЦОГ-1, образование тромбосана A_2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм П ν /IIIa рецепторов тромбоцитов, конкурентное взаимодействие с НПВП за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются АСК, и пр. [49, 50]. Среди других причин, снижающих эффективность действия АСК, указывают на недостаточную приверженность пациентов к лечению, а также на заболевания, при которых нарушается всасывание препарата в желудке и метаболизм в печени.

Частота выявления «резистентности к АСК» сильно варьируется в зависимости от изучаемой патологии и используемого лабораторного метода определения (от 5 до 65%)

[51]. У ряда больных этот эффект отмечается исходно или проявляется через несколько месяцев регулярного приема АСК. Проведено очень мало исследований, в которых оценивалось бы, как отсутствие эффекта АСК на лабораторные показатели влияет на клинический прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при ретроспективном анализе фрагмента исследования HOPE было показано, что у лиц с высокой экскрецией 11-дегидротромбосана V_2 в моче (стабильный метаболит тромбосана A_2) риск развития сердечно-сосудистых событий выше в 1,8 раза [52]. В работе Gum, Topol [53] «резистентность к АСК» определялась в 5,5% случаев по данным оптической агрегатометрии по Борну и в 9,5% при исследовании агрегации в цельной крови (PFA-100). После двухлетнего наблюдения риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с выявленной «резистентностью к АСК» по данным оптической агрегации был выше в 3,1 раза. Следует подчеркнуть, что к настоящему времени не разработано единого стандартизованного метода лабораторной диагностики, позволяющего выявить устойчивость к действию АСК. Именно этим и объясняется тот факт, что частота выявления «резистентности к АСК» с помощью различных лабораторных методик сильно варьирует. Так, в исследовании Lordkipanidze et al. [54] при сравнении шести лабораторных тестов частота выявления «резистентности к АСК» составила от 4 до 59,5%. Ни один из известных тестов по изучению функции тромбоцитов в настоящее время не рекомендован для оценки эффекта антитромбоцитарной терапии у конкретного больного [55]. АСК назначается прежде всего с учетом клинических показаний и противопоказаний.

Новые возможности применения АСК

Термином венозные тромбозы (в англоязычной литературе венозным тромбозом) обозначают два тесно связанных друг с другом по условиям возникновения и клинической

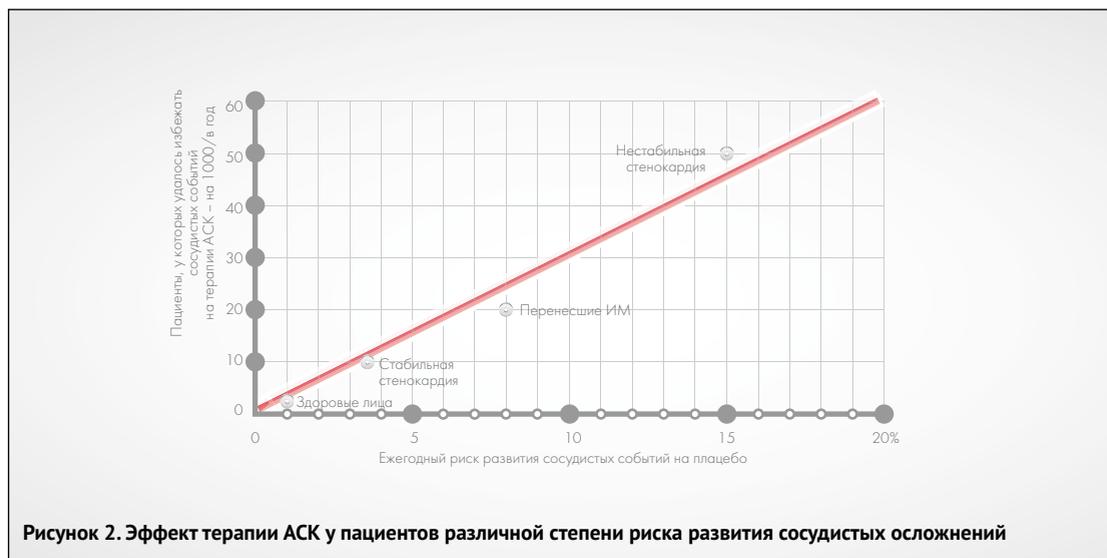


Рисунок 2. Эффект терапии АСК у пациентов различной степени риска развития сосудистых осложнений

манифестации заболевания: тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии. Ежегодный риск возникновения венозных тромбозов (ВТ) в популяции составляет 2–3 случая на 1 тыс человек [56]. Частота повторных ВТ у пациентов с преходящими факторами риска (провоцируемый ВТ), связанными с хирургическим вмешательством, составляет 1% в течение года и 3% в течение 5 лет [57]. При провоцируемом нехирургическими причинами (прием эстрогенов, беременность, травма, длительный авиаперелет и т. п.) ВТ риск составляет 5% в течение года и 15% в течение 5 лет, однако при непровоцируемом или спонтанном ВТ эти значения достигают 10% и 30% соответственно [57]. Повторное возникновение ВТ происходит главным образом после отмены антикоагулянтной терапии вне зависимости от предшествующих сроков ее проведения. Согласно существующим рекомендациям продолжительность антикоагулянтной терапии при ВТ (провоцируемом или спонтанном) должна составлять от 3 до 12 мес. [57]. В дальнейшем врач должен оценить пользу и возможный риск от продолжения ан-

тикоагулянтной терапии. В реальной клинической практике вследствие различных причин (боязнь геморрагических осложнений, трудности контроля МНО, нежелание повторно посещать врача) длительность антикоагулянтной терапии при ВТ редко превышает 3–6 мес. В исследованиях по первичной профилактике была подтверждена эффективность АСК в снижении частоты ВТ у различных групп высокого риска (в ортопедической хирургии, у женщин, принимающих гормональную заместительную терапию, у перенесших инсульт) [58–60]. По результатам метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, назначение антиагрегантов (в основном АСК) у пациентов высокого риска приводило к достоверному снижению частоты ВТ на 39% [12]. Однако до недавнего времени не было информации об эффективности применения АСК при вторичной профилактике ВТ. В 2012 г. стали доступны результаты двух исследований WARFASA [61] и ASPIRE [62], в которых изучалось долговременное применение АСК у лиц с непровоцируемым ВТ, ранее получавших те-



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

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

Пер. Уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС[®]

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



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



**уменьшает раздражающее действие
на слизистую оболочку желудка²**



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



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

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

2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата. Производитель: Ланнахер Хайльмиттель ГмБХ, Австрия
Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Валеант», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр.5

рапию антикоагулянтами препаратами. В исследовании WARFASA, включившем около 400 больных и продолжавшимся в течение двух лет, назначение АСК приводило к достоверному снижению риска повторного ВТ на 42%, $p = 0,02$. Независимыми предикторами повторных ВТ были: возраст старше 65 лет и мужской пол. Не было выявлено взаимосвязи между возникновением повторных ВТ и длительностью предшествующей антикоагулянтной терапии. Исследование ASPIRE, включившее 822 пациента и продолжавшееся более 3 лет, не показало статистически значимого уменьшения частоты ВТ (снижение было на грани достоверности и составляло -26% , $p = 0,09$). Частота встречаемости комбинированной конечной точки, включавшей ВТ, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смерть, у получавших АСК в сравнении с плацебо была на 34% ($p = 0,01$) меньше. Объединенный анализ результатов исследований WARFASA и ASPIRE показал, что назначение АСК достоверно снижает частоту повторных ВТ на 32% ($p = 0,007$), основных сосудистых событий на 34% ($p = 0,02$), без значимого повышения риска кровотечений. Конечно, эффективность АСК при вторичной профилактике ВТ значительно меньше, чем у современных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана или апиксабана), тем не менее, если соотнести предполагаемую пользу и возможный риск, то у некоторых пациентов назначение АСК будет вполне оправданным. Следует также учитывать и стоимость профилактики повторных ВТ.

Заключение

АСК имеет наиболее длительную из всех антитромботических средств историю применения, но и на сегодняшний день она остается одним из наиболее востребованных препаратов. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смерти у различных групп высокого риска подтверждена резуль-

татами многочисленных контролируемых исследований и метаанализов. В то же время польза от его назначения пациентам низкого и среднего риска с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий не столь очевидна и требует тщательной оценки предполагаемой пользы и возможного риска от проведения подобной терапии. Предположения об антинеопластическом эффекте АСК нуждаются в подтверждении, для чего организованы и проводятся в настоящее время крупные исследования. Необходимость длительной антитромботической терапии диктует вопросы относительно ее безопасности. Существует несколько подходов, позволяющих существенно уменьшить частоту развития побочных действий и обеспечить длительный прием АСК. Прежде всего, это назначение препарата в минимальной дозе (в т. ч. и при его использовании в комбинациях с другими антитромботическими средствами), которая доказала свою эффективность при той или иной клинической ситуации. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75–100 мг/сут. Ингибиторы протонной помпы показали свою эффективность в снижении частоты желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском их развития. С другой стороны, нельзя рекомендовать назначение этих препаратов всем больным, которые принимают АСК. В этих условиях важной задачей обеспечения долговременности терапии АСК является применение его более безопасных форм. Рутинное исследование и мониторинг функции тромбоцитов на фоне приема АСК признано нецелесообразным. Подтверждена возможность применения АСК при вторичной профилактике венозных тромбозов и, возможно, появятся и другие показания к применению этого простого, но в то же время удивительного лекарства.

Список литературы.

1. Campbell CL, Smyth S. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*, 2007;297:2018–24.
2. Morita I, Schindler M. et al. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J. Biol. Chem.*, 1995;270:10902–8.
3. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and the mechanism of action. *Am. J. Physiol.*, 1992;263; F118-F191.
4. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2–10 years later. *JPET*, 2002;300:367–375.
5. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1998;38:97–120.
6. Patrono C. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004. *Chest*, 2004;126:234s-264s.
7. Eikelboom JW, Hirsh J. et al. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (2):89s-119s.
8. Clarke RJ, Mayo G. et al. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 1991;325:1137–41.
9. McAdam BF, Catella-Lawson F. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999;96:272–77.
10. Reilly IAG, FitzGerald GA. Aspirin in cardiovascular disease. 1988;35:154–76.
11. Kearney P, Baigent C, Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *Br. Med. J.*, 2006;332:1302–8.
12. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.*, 2002;324:71–86.
13. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.*, 1984;311:1206–11.
14. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*, 1992;340: 421–5.
15. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK Group. *Lancet*, 1990;336:827–30.
16. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin in secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*, 1991;338:1345–9.
17. Lindblad B, Persson NH. et al. Does low dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? *Stroke*, 1993;24 (8):1125–8.
18. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1991;325:1261–66.
19. Taylor DW, Barnett HJM. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet*, 1999;353:2179–83.
20. Mangano D. T. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2002;347:1309–17.
21. Vandvik O, Lincoff AM. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (2):637s-668s.
22. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2011;32:2999–3054.
23. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of patients ST elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013;61:78–140.
24. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration.

Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009;373:1849–60.

25. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1989;321:129–35.

26. Peto R, Gray R, Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.*, 1988;296:313–6.

27. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*, 1998;351:233–41.

28. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1988;351:1766–62.

29. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001;357:89–95.

30. Ridker P, Cook N, Min Lee L. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005;352.

31. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R. et al. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012;172 (3):209–16.

32. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T. et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008;300 (18):2134–41.

33. Belch J, MacCuish A, Campbell et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br. Med. J.*, 2008;337: a1840.

34. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC. et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010;303 (9):841–8.

35. Rothwell PM, Price JF et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*, 2012;379:1602–12.

36. Rothwell PM, Fowkes FGR et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patients data from randomised trials. *Lancet*, 2011;377:31–41.

37. Jacobs EJ, Newton CC, et al. Daily aspirin use and cancer mortality in large US cohort. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2012;104:10p.

38. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.*, 2012;33:1635–1701.

39. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention., 2008.

40. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL. et al. Primary prevention of cardiovascular Disease in people with diabetes mellitus: a scientific statement from American Heart Association and The American Diabetes Association. *Circulation*, 2007;115:114–26.

41. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in people with diabetes. *Circulation*, 2010;121:2694–2701.

42. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*, 1992;268:1292–1300.

43. Pearson TA, Blair SN. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient

- without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation*, 2002;106:388–91.
44. Well J, Colin-Jones D. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br. Med. J.*, 1995;310:827–30.
45. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C. et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch. Intern Med*, 1998;158:33–9.
46. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am. J. Gastroent.*, 1998;93:2037–46.
47. Chan FK, Chung SC. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.*, 2001;344:967–73.
48. Lai KC, Lam SK. et. al Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.*, 2002;346:2033–8.
49. McKee SA, Sane DS, Deliargyris EN. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review of Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Thromb Haemost.*, 2002;88:711–5.
50. Patrono C.: Aspirin resistance. definition, mechanism and clinical read-outs. *J. Thromb Haemost.*, 2003;1:1710–13.
51. Snoep JD, Hovens MM. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern Med*, 2007;167:1593–9.
52. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002;105:1650–5.
53. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC*, 2003;41:961–5.
54. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaer E. et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patient with stable coronary artery disease. *Eur Hear J*, 2007;28:1702–8.
55. Kuliczowski W, Witkowski A. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2009;30:426–35.
56. Naess IA, Christiansen SC. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population based study. *J. Thromb. Haemost.*, 2007;5:692–9.
57. Kearon C., Akl EA. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (2):419s-494s.
58. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*, 2000;355:1295–1302.
59. Grady D, Wenger NK, Herrington D. et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*, 2000;132:689–96.
60. The ESPS 2 Group. European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. Secondary endpoints. *J Neurol Sci.*, 1997;151: S27-S37.
61. Becattini C, Agnelli G, Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012;366:1959–67.
62. Brighton TA, Eikelboom JW et al. Low-dose aspirin for preventing the recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012; Nov 4. NEJM.org.

РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.С. Явелов

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

При определении целесообразности применения какого-либо биологического показателя в лечении больных первоначально пытаются установить связь (ассоциацию) между его значениями, с одной стороны, и клинически важными последствиями (исходами) заболевания, с другой. Наличие подобной ассоциации недостаточно для констатации причинно-следственной связи, однако с практической точки зрения дает возможность использовать изученный параметр для определения (стратификации) риска (прогнозирования) дальнейшего течения заболевания. Для дополнительного подтверждения неслучайности выявленной ассоциации желательно, чтобы ожидаемая последовательность событий была понятна (возможна) с биологической точки зрения. Однако для более широкого практического применения необходимы воспроизводимые и достаточно убедительные доказательства положительного влияния на клинически важные последствия заболевания в тех случаях, когда способ лечения выбирается или корректируется с учетом исходных значений данного показателя и/или характера его изменений во время лечения. Очевидно, что пока подобные свидетельства не будут получены, представления о важности того или иного параметра при выборе или коррекции лечения больных будет оставаться не более, чем гипотезой, даже если основания для предлагаемого подхода с точки зрения здравого смысла, логики и биологической целесообразности окажутся достаточно привлекательными.

С учетом приведенных соображений ниже будут рассмотрены основные факты о роли определения остаточной функциональной активности (реактивности) тромбоцитов на фоне использования клопидогрела у больных с коронарной болезнью сердца в случаях, когда он используется в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Связь функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов при коронарной болезни сердца

Существуют многочисленные свидетельства связи повышенной функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов после коронарного стентирования (включая тромбоз стента) вне зависимости от наличия ряда других известных факторов риска [1–4]. Однако проспективные исследования последних лет показывают, что данная ассоциация, очевидно, существует только при стентировании больных с острым коронарным синдромом и не распространяется на стабильных больных и консервативное (неинвазивное) лечение коронарной болезни сердца [4–8].

Так, в проспективном крупном многоцентровом регистре ADAPT-DES, включавшем 8583 больных, оказалось, что высокая реактивность тромбоцитов, определенная методом VerifyNow для P2Y₁₂ (≥ 208 единиц) после успешной имплантации стента, выделяющего лекарства, в сроки, когда ожидается проявление полного

антиромбоцитарного эффекта клопидогрела, была сопряжена с повышенным риском определенного тромбоза стента (относительный риск (ОР) с учетом других предрасполагающих факторов 3,05; $p = 0,006$), определенного или возможного тромбоза стента (относительный риск (ОР) 2,49; $p = 0,001$), а также инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 1,72; $p = 0,01$) в ближайший год [6]. С другой стороны, при более высокой остаточной функциональной активности тромбоцитов был ниже риск клинически значимых кровотечений (ОР 0,73; $p = 0,002$). Однако из-за низкой частоты указанных осложнений предсказуемая ценность изученного лабораторного показателя оказалась ничтожной – 1,0%, 1,2%, 3,8% и 5,5% соответственно. При дальнейшем анализе данных этого регистра было показано, что повышенная остаточная реактивность тромбоцитов была связана с определенным или возможным тромбозом стента в ближайшие 30 сут. только у больных с острым коронарным синдромом, особенно при ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ [5]. Очевидно, эта подгруппа больных характеризуется наиболее высокой активностью тромбоцитов в ранние сроки заболевания и наиболее высоким риском последующего тромбоза стента.

При неинвазивном лечении острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в рамках крупного проспективного исследования TRILOGY ACS определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow для P2Y₁₂ [8]. Их высокая остаточная реактивность (>208 единиц) через 30 сут. от начала лечения была сопряжена с более высокой частотой суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в последующие 30 мес., однако эта связь исчезала при учете других факторов риска.

В проспективном исследовании ADRIE у 771 больного со стабильным атеросклеротическим заболеванием (коронарная болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание и/или периферический атеросклероз), получающие ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел или их сочетание, ни функциональное состо-

яние тромбоцитов, оцененное методом VASP, ни содержание тромбоксана В₂ в крови не были связаны с неблагоприятными исходами в ближайшие 3 года [7].

Значение разных методов определения функциональной активности (реактивности) тромбоцитов при определении риска последующих тромботических осложнений после коронарного стентирования может быть неодинаковым [2]. Кроме того, при анализе накопленных фактов оказалось, что зависимость частоты неблагоприятных исходов после чрескожных коронарных вмешательств носит U-образный характер, когда высокая реактивность тромбоцитов сопряжена с повышенным риском тромботических (ишемических) осложнений, а слишком низкая – с высоким риском кровотечений. В 2013 г. международная Рабочая группа по высокой реактивности тромбоцитов во время лечения предложила соответствующие критерии (отрезные точки) для выявления слишком высоких или низких (и в том и другом случае прогностически неблагоприятных) значений тестов VerifyNow для P2Y₁₂, Multiplate с АДФ, VASP и тромбоэластографии с АДФ на фоне приема блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов [3].

Учет функциональной активности тромбоцитов при применении клопидогрела для лечения коронарной болезни сердца

Для выяснения возможности повысить успех лечения коронарной болезни сердца за счет изменения подходов к использованию антиагрегантов с учетом остаточной функциональной активности тромбоцитов было проведено три проспективных специально спланированных рандомизированных клинических исследования. В них включались больные, подвергнутые коронарному стентированию.

В рандомизированном двойном слепом исследовании GRAVITAS у больных со стабильной коронарной болезнью сердца или острым

коронарным синдромом (40% случаев), получивших ацетилсалициловую кислоту и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, через 12-24 ч после имплантации стента, выделяющего лекарства, определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ [9]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (≥ 230 единиц) часть из 2214 больных получала дополнительную нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и суточную дозу препарата увеличивали до 150 мг, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут. Через 6 мес. сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ и тромбоза стентов между группами не различалась. Не было существенных отличий и по частоте умеренных и крупных кровотечений по критериям GUSTO. Вместе с тем выявлению возможной пользы от усиления антиагрегантного лечения при высокой остаточной функциональной активности тромбоцитов, помимо исходно низкого риска неблагоприятных исходов, в этом исследовании могли способствовать два обстоятельства. Во-первых, выбранный критерий повышенной активности тромбоцитов не позволял выделить больных с высоким риском тромботических осложнений; при ретроспективном анализе базы данных этого исследования оказалось, что лучше было бы использовать уровень ≥ 208 единиц [10]. Кроме того, на фоне удвоения поддерживающей дозы клопидогрела степень дополнительного угнетения функциональной активности тромбоцитов оказалась невысока и из-за большой вариабельности эффекта у многих больных не удалось добиться ожидаемого эффекта. С учетом других похожих наблюдений в настоящее время не рекомендуют использовать увеличение дозы клопидогрела для коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов [4].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании TRIGGER-PCI у больных с плановой установкой стента, выделяющего лекарства, получивших ацетилсалициловую

кислоту и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, на следующее утро определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y₁₂ [11]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов (> 208 единиц) у части из 433 больных переходили на использование прасугрела, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут. Хотя прасугрел обеспечивал существенное дополнительное угнетение функциональной активности тромбоцитов, через 6 мес. статистически значимых различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было. Вместе с тем данное исследование характеризуется очень низкой частотой неблагоприятных исходов и по этой причине было прекращено досрочно из-за бесперспективности дальнейшего набора больных.

В рандомизированном открытом исследовании ARCTIC изучался наиболее дифференцированный подход к выбору антитромбоцитарного лечения [12]. В него включались больные со стабильной коронарной болезнью сердца или острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (27% случаев), получившие ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (клопидогрел или прасугрел) как минимум за 6 ч до установки стентов, выделяющих лекарства. До стентирования больных рандомизировали в группу обычного лечения (продолжения приема начатых препаратов) или определения активности тромбоцитов (методом VerifyNow для АСК и блокаторов P2Y₁₂ рецептора). В группе индивидуализованного лечения при повышенной функциональной активности тромбоцитов в тесте для ацетилсалициловой кислоты (≥ 550 единиц) перед процедурой дополнительно вводили ацетилсалициловую кислоту внутривенно; при повышенной реактивности тромбоцитов в тесте для P2Y₁₂ рецептора (≥ 235 единиц) перед процедурой давали дополнительную нагрузочную дозу препаратов, во время вмешательства вводили

блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов, а у получавших клопидогрел затем использовали суточную дозу 150 мг. Определение функциональной активности тромбоцитов повторяли через 14-30 сут. после стентирования и в зависимости от результата увеличивали поддерживающую дозу клопидогрела (если это не было сделано ранее) или переходили на прасугрел при высокой остаточной реактивности или ее недостаточном снижении и уменьшали интенсивность лечения при низкой. В итоге через 1 год заметных различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было, в т.ч. и у больных, исходно имевших острый коронарный синдром. Очевидно, помимо низкого риска неблагоприятных исходов на результаты этого исследования могли оказать влияние как выбор критериев повышенной функциональной активности тромбоцитов, так и подходы к ее коррекции (в частности, удвоенные дозы клопидогрела вместо перехода на более активные препараты).

В целом полученные результаты, с одной стороны, могут заставить усомниться в правильности первоначальной гипотезы, указывающей на ведущую роль функциональной активности тромбоцитов в возникновении клинически важных неблагоприятных последствий коронарного атеросклероза. Так, их повышенная реактивность может оказаться только маркером повышенного риска коронарных осложнений, а не целью специальных вмешательств (фактором риска, не модифицируемым, по крайней мере, с помощью антиагрегантов) [3].

С другой стороны, очевидно, что проведенные исследования имели ряд серьезных ограничений. Так, в них включались разнородные больные низкого риска, многие из которых не имели острого коронарного синдрома. В итоге частота неблагоприятных исходов оказалась недостаточной для надежного сопоставления эффективности и безопасности практиковавшихся подходов. Кроме того, сроки и методы оценки функциональной активности тромбоцитов, а также само определение высо-

кой остаточной реактивности тромбоцитов могли быть не оптимальными. Наконец, могли оказаться не адекватными выбранные способы коррекции высокой остаточной активности тромбоцитов (в частности, есть указания на недостаточную эффективность удвоения поддерживающей дозы клопидогрела). Все это позволяет надеяться, что при соответствующем отборе больных и антитромбоцитарного лечения, замещающего клопидогрел, подход, учитывающий функциональную активность тромбоцитов, сможет оказаться полезным. Однако пока есть основания говорить только о его безопасности, в то время как все предложения использовать лабораторный контроль при лечении антиагрегантами продолжает опираться только на результаты эпидемиологических исследований, здравый смысл и надежду на возможность снижения частоты тромботических осложнений после коронарного стентирования за счет достаточно выраженного подавления функции тромбоцитов. Кроме того, крайне низкая частота тромботических осложнений при использовании современных стентов, выделяющих лекарства (в частности, эверолимус и зотаролимус), способна поставить под сомнение не только необходимость длительной двойной антитромбоцитарной терапии и целесообразность применения слишком активных препаратов, но и усилий по индивидуальному подбору антитромбоцитарного лечения [13–20].

Вместе с тем опубликовано и продолжает публиковаться большое количество небольших одноцентровых, не всегда проспективных или сравнительных исследований, в которых определение остаточной функциональной активности тромбоцитов было стимулом к изменению антитромбоцитарного лечения после коронарного стентирования. Многие из них дали положительный результат. Известен метаанализ 11 проспективных рандомизированных клинических исследований (включая GRAVITAS и TRIGGER-PCI), в которых высокая реактивность тромбоцитов на фоне стандартных доз клопидогрела была стимулом к интен-

сификации антитромботического лечения [22]. В совокупности в них вошло 4 213 больных. Интенсификация антитромботического лечения у больных с повышенной остаточной реактивностью тромбоцитов была сопряжена с выраженным снижением сердечно-сосудистой смертности (отношение шансов (ОШ) 0,38; $p = 0,008$), частоты ИМ (ОШ 0,47; $p = 0,006$) и тромбоза стента (ОШ 0,38; $p = 0,006$). При этом частота кровотечений существенно не изменилась. При дальнейшем математическом анализе оказалось, что преимущество индивидуального подхода с возможностью интенсификации лечения блокаторами P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов нарастает с увеличением частоты тромбоза стента в ближайшие 30 сут. на стандартной дозе клопидогрела. Очевидно, это свидетельствует в пользу применимости подобного подхода в основном у больных с достаточно высоким риском тромботических осложнений.

Кроме того, несмотря на отсутствие убедительных доказательств пользы от учета остаточной функциональной активности тромбоцитов в повседневной врачебной практике при выборе антиагрегантов после коронарного стентирования, подобный подход получил распространение в Венгрии. С сентября 2011 г. страховые компании в этой стране оплачивают использование прасугрела после коронарного стентирования у больных с острым коронарным синдромом при наличии у них ИМ или сахарного диабета в случаях, когда на фоне приема клопидогрела функциональная активность тромбоцитов остается достаточно высокой. С целью оценки действенности подобного подхода в одном из венгерских лечебных учреждений был проведен проспективный регистр, включавший данные о 741 последовательно поступившем больном высокого риска с острым коронарным синдромом, которым в ранние сроки заболевания был установлен стент [21]. К обязательным условиям относили надлежащее применение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг догоспитально или прием 75 мг/сут как минимум в течение пред-

шествующих 5 сут.). Особенностью регистра являлась возможность включения больных в т.ч. с кардиогенным шоком и отеком легких. Через 12-36 ч после стентирования определяли функциональную активность тромбоцитов с помощью метода Multiplate с АДФ. У больных со значением показателя теста с АДФ не выше 46 ЕД продолжали использовать генерик клопидогрела. При высокой остаточной реактивности тромбоцитов у части больных начинали использовать прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг 1 раз в сутки), в то время как у других применяли индивидуально подобранную высокую дозу клопидогрела. Последнее подразумевало дополнительные нагрузочных дозы по 600 мг вплоть до четырех раз до желаемого подавления реактивности тромбоцитов, а затем в зависимости от эффекта второй нагрузочной дозы выбирали поддерживающую суточную дозу генерика клопидогрела в 75 мг (при низкой остаточной реактивности тромбоцитов) или 150 мг (если реактивность тромбоцитов оставалась повышенной). Распределение больных на группы использования прасугрела и индивидуально подобранной дозы клопидогрела не было рандомизированным и происходило после совещания семи специалистов. В итоге было выявлено 219 больных с высокой остаточной реактивностью на стандартной дозе клопидогрела через 12-36 ч после стентирования, что составляло 29,5%. У них прасугрел обеспечивал более выраженное подавление реактивности тромбоцитов, чем индивидуально подобранная доза клопидогрела (желаемое подавление функциональной активности отмечалось у 86% больных на поддерживающей дозе прасугрела и только в 51% случаев на поддерживающей дозе клопидогрела, причем эффективность суточных доз 75 и 150 мг существенно не различалась). По сравнению с больными с низкой исходной остаточной реактивностью тромбоцитов сумма случаев смерти, ИМ, тромбоза стента или инсульта через 1 год оказалась существенно выше при использовании высоких доз клопидогрела (ОР 2,27; $p =$

0,0001) и сопоставимой при переходе на прасугрел (ОР 0,90; $p = 0,76$). При многофакторном регрессионном анализе применение высокой дозы клопидогрела, а не прасугрела, было независимым предиктором неблагоприятных исходов (ОР 1,9; $p = 0,01$). При этом применение высоких доз клопидогрела ассоциировалось с существенным увеличением риска серьезных кровотечений (ОР 2,09; $p = 0,04$), в то время как переход на прасугрел оказался достаточно безопасным (ОР 0,45; $p = 0,28$). Таким образом, данный регистр подтвердил бесперспективность перехода на более высокие дозы клопидогрела у больных, недостаточно отвечающих на его стандартное применение, и указал на желательность применения в этих случаях более современных антиагрегантов. Однако очевидно, что ограничения, присущие не рандомизированным популяционным исследованиям и регистрам (прежде всего – невозможность устранить влияние субъективных факторов при распределении больных на группы, которые с большой вероятностью оказываются не сопоставимы по тем или иным показателям тяжести заболевания, способным существенно повлиять на прогноз), не позволяют рассматривать эти данные как весомый аргумент в пользу широкого практического использования оценки функциональной активности тромбоцитов при выборе антиагрегантов после коронарного стентирования у больных с высоким риском тромботических осложнений.

Важная новая информация может быть получена в недавно начатом Европейском рандомизированном открытом исследовании TROPICAL-ACS, в которое планируется включить 2600 больных с острым ИМ (острый коронарный синдром с повышенным уровнем сердечного тропонина) и успешно установленным стентом [23]. Группа контроля в добавление к ацетилсалициловой кислоте в течение года получает прасугрел в дозе 5 или 10 мг 1 раз в сутки. В группе мониторинга функции тромбоцитов в первые 7 сут. используется прасугрел, в последующие 7 сут. – клопидогрел в дозе 75 мг 1

раз в сутки, затем определяется функциональная активность тромбоцитов (с помощью метода Multiplate с АДФ). В зависимости от результатов тестов продолжается использование клопидогрела или больные возвращаются к приему прасугрела. В качестве первичной конечной точки выступает сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или кровотечения как минимум 2-го типа по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) [24] в ближайший год. Следовательно, представляется, что в этом исследовании учтены приведенные выше ограничения – в него включаются больные с высоким риском тромботических осложнений и применяется антиагрегант, существенно превосходящий клопидогрел по способности снижать функциональную активность тромбоцитов.

В 2014 г. ожидаются также результаты исследования ANTARCTIC, в котором после коронарного стентирования у 962 больных старше 75 лет с острым коронарным синдромом использовалось сочетание ацетилсалициловой кислоты и уменьшенной дозы прасугрела (5 мг/сут) [25]. По результатам определения функциональной активности тромбоцитов методом VerifyNow для P2Y₁₂ дозу прасугрела следовало уменьшить или увеличить. В качестве первичной конечной точки выступала сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или кровотечения как минимум 2-го типа по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) [24] в ближайший год.

Позиция Европейского кардиологического общества

Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2010 г. [26]. Отдельная рекомендация отсутствует, однако в тексте указано, что мониторинг ответа на двойную антитромбоцитарную терапию с помощью оценки функции тромбоцитов в настоящее время находится в стадии клинического изучения и не подходит для повседневной врачебной практики.

Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ 2011 г. [27]. Указано, что определение функции тромбоцитов при использовании клопидогрела можно рассматривать в отдельных случаях (класс рекомендации IIb, степень доказанности В). Увеличивать поддерживающую дозу клопидогрела на основании определения функциональной активности тромбоцитов рутинно не советуют, но в отдельных случаях такой подход может рассматриваться (класс рекомендации IIb, степень доказанности В). Наряду с этим в тексте отмечено, что клиническую роль определения функции тромбоцитов предстоит установить. Кроме того, с учетом фактов, приведенных выше, последняя рекомендация представляется устаревшей. Возможность смены блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов в этом документе не рассматривается.

Рекомендации по лечению ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ 2012 г. [28]. Оценка функции тромбоцитов на фоне лечения антиагрегантами не обсуждается.

Точка зрения рабочей группы Европейского кардиологического общества по тромбозам 2013 г. [4]. Констатируя скудность клинических данных, эксперты рабочей группы предлагают рассмотреть возможность определения повышенной функциональной активности при коронарном стентировании у отдельных больных с острым коронарным синдромом, получающих клопидогрел, в случаях, когда это может стать причиной выбора другого блокатора рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов (prasugrela или ticagrelora). К подобным категориям больных относят лиц с неожиданным тромбозом стента на фоне приема стандартных доз клопидогрела, очень высокий риск тромбоза стента (тромбоз стента в анамнезе или сложная процедура у больных высокого риска), стентирование последнего проходимого коронарного сосуда или незащищенного ствола левой коронарной артерии. При этом подчеркивается, что при неосложненном коронарном стенти-

ровании у стабильных больных, а также при использовании тройной антитромботической терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и антагонист витамина К, определение остаточной функциональной активности тромбоцитов с возможным изменением стандартной дозы клопидогрела или его заменой на другой блокатор рецептора P2Y₁₂ не рекомендуется.

Позиция Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца

Рекомендации по чрескожным коронарным вмешательствам 2011 г. [29]. Указано, что определение функции тромбоцитов может рассматриваться у больных высокого риска с плохими клиническими исходами. У больных с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне использования клопидогрела могло бы рассматриваться использование альтернативных ЛС, таких как prasugrel или ticagrelor (в обоих случаях класс рекомендации IIb, степень доказанности С). При этом рутинное клиническое использование подобного рода показателей у больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству и получающих клопидогрел, не рекомендуется (класс рекомендации III, степень доказанности С).

Рекомендации по лечению больных с нестабильной стенокардией/ИМ без подъемов сегмента ST на ЭКГ 2012 г. [30]. Указано, что определение функции тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъемов сегмента ST на ЭКГ для оценки ответа на блокаторы рецептора P2Y₁₂ может рассматриваться в случаях, когда результаты тестирования могут изменить лечение (класс рекомендации IIb, степень доказанности В). Однако разъяснений, какого рода изменения имеются в виду, не приводится.

Рекомендации по лечению ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ 2013 г. [31]. Отдельная рекомендация отсутствует, однако в тексте подчеркнуто, что роль определения функции

Плавикс® и АСК в одной таблетке

Коплавикс®

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

Объединение
ради ЖИЗНИ

АСК — ацетилсалициловая кислота



SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

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

RU.LCLO.13.11.15

тромбоцитов для оценки эффекта клопидогрела в острую фазу ИМ с подъемами сегмента ST не ясна.

Позиция Рабочей группы по высокой реактивности тромбоцитов во время лечения [3]

Отмечено, что в настоящее время определение функциональной активности тромбоцитов помогает выявить больных высокого риска, но ее значение для выбора способа лечения требует дальнейшего изучения в крупных клинических исследованиях. Подобный подход может быть наиболее значимым для больных высокого риска (с острым коронарным синдромом или тромбозом стента в анамнезе), получающих клопидогрел. Также в качестве кандидатов могли бы рассматриваться больные, получающие клопидогрел и имеющие дополнительные факторы риска тромбоза стента и/или пониженного ответа на клопидогрел (сниженная сократительная функция левого желудочка, комплексная коронарная анатомия, высокий индекс массы тела, сахарный диабет). Подчеркивается, что реактивность тромбоцитов не должна рассматриваться как единственный прогностический критерий тромботических осложнений, а быть частью комплексной оценки риска с учетом других клинических и биохимических факторов. Однако такого рода алгоритмов стратификации риска пока не разработано.

В документе указывается, что существующие данные предполагают наличие связи между низкой реактивностью тромбоцитов и опасностью возникновения кровотечений. Ожидается, что принятие концепции терапевтического окна, когда в равной степени нежелательны как высокая, так и низкая реактивность тромбоцитов на лечении, может способствовать дальнейшей персонификации антитромбоцитарной терапии. В частности, представляется более безопасным и менее затратным использовать новые блокаторы P2Y₁₂ рецептора тромбоци-

тов не поголовно (что может способствовать повышению риска кровотечений при чрезмерном угнетении функции тромбоцитов у части больных), а только в случаях сохранения высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема генерика клопидогрела. Однако следует учитывать, что при всей привлекательности на сегодняшний день практическое значение данного подхода не ясно, поскольку для подтверждения существования терапевтического окна, уточнения его границ и выявления оптимальных подходов к ведению больных необходимы надлежащим образом спланированные перспективные клинические исследования.

Заключение. Индивидуализация антитромбоцитарного лечения с учетом остаточной реактивности тромбоцитов на фоне использования сочетания ацетилсалициловой кислоты и обычных доз клопидогрела после коронарного стентирования продолжает оставаться привлекательной возможностью, основанной на эпидемиологических данных, здравом смысле и представлениях о патогенезе тромботических осложнений в коронарных артериях. Убедительные клинические доказательства пользы подобного подхода в настоящее время отсутствуют. Тем не менее накопленные факты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения. Так, в последние годы появилась большая определенность в отношении групп больных с коронарной болезнью сердца, у которых изменение стандартных схем использования блокаторов P2Y₁₂ рецептора на основании оценки остаточной реактивности тромбоцитов могло бы быть оправдано, стали очевиднее возможные пути подобной персонификации. Однако ни один из подходов, на сегодняшний день кажущихся привлекательными, не может быть предложен для повсеместного практического использования до тех пор, пока не будут получены доказательства его эффективности и безопасности в рамках специально спланированных достаточно крупных многоцентровых проспективных клинических испытаний.

Литература

1. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 191-202.
2. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*, 2010, 303: 754-762.
3. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al., for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *JACC*, 2013, 62: 2261-2273.
4. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al., on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehz375.
5. Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H et al. Impact of point-of-care platelet function testing among patients with and without acute coronary syndromes undergoing PCI with drug-eluting stents: an ADAPT-DES substudy. *JACC*, 2012, 59: E291.
6. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G et al., for the ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013, 382: 614-623.
7. Reny J-L, Berdague P, Poncet A et al., for the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients. Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Study. *Circulation*, 2012, 125: 3201-3210.
8. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM et al., for the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet Function During Extended Prasugrel and Clopidogrel Therapy for Patients With ACS Treated Without Revascularization. The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA*, 2012, 308: 1785-1794.
9. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al., for the GRAVITAS Investigators. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*, 2011, 305: 1097-1105.
10. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*, 2011, 124: 1132-1137.
11. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *JACC*, 2012, 59: 2159-2164.
12. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med*, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.
13. Cassese S, Byrne RA, Tada T et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012, 33: 3078-3087.
14. Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, for the RESET Investigators. New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REAL Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *JACC*, 2012, 60: 1340-1348.
15. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short- Versus Long-term Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicentre Trial. *Circulation*, 2012. doi: CIRCULATIONAHA.111.071589.
16. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M et al., for the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY (PRODIGY) Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading

- stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart Journal*, 2013, 34: 909-919.
17. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al., for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*, 2013. doi:10.1001/jama.2013.282183.
18. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012, 379: 1393-1402.
19. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, on behalf of the RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*, 2011, 377: 1241-1247.
20. No Stent Thrombosis Seen When Plavix and Aspirin Stopped Early New Analysis of Medtronic's 5,000 Patient RESOLUTE Drug-Eluting Stent Clinical Program Shows No Increased Risk with Premature Cessation of Dual Antiplatelet Therapy. http://www.ptca.org/news/2013/0314_MEDTRONIC_RESOLUTE.html.
21. Aradi D, Tornyo A, Pintér T et al. Optimizing P2Y₁₂ Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *JACC*, 2014, 63: 1061-1070.
22. Aradi D, Komycsi A, Price MJ, et al., on behalf of the Tailored Antiplatelet Treatment Study Collaboration. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2012. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.100
23. Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial (TROPICAL-ACS). Описание доступно на сайте <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959451>.
24. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011, 123: 2736-2747.
25. Tailored Antiplatelet Therapy Versus Recommended Dose of Prasugrel (ANTARCTIC). Описание доступно на сайте <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01538446>
26. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2501-2555.
27. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
28. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
29. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC*, 2011. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
30. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 127. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828478ac.
31. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013, 61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОДЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ЭНОКСАПАРИНОМ ДО ОДНОГО МЕСЯЦА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У БОЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Н. М. Воробьева¹, А. Б. Добровольский¹, Е. В. Титаева¹, О. В. Ермолина¹, Т. В. Балахонова¹, З. Б. Хасанова¹, А. И. Кириенко², Е. П. Панченко¹

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются распространенными заболеваниями. Ежегодно в общей популяции на 1 тыс. человек регистрируется 1–2 случая ВТЭО [1]. Смертность от ТЭЛА также достаточно высока и занимает третье место в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии, уступая лишь инфаркту миокарда и инсульту [2]. Венозные тромбозы опасны своими осложнениями. Так, частота рецидивов ВТЭО достигает 25% в течение 5 лет [3], а у 20–50% больных в течение 2 лет после эпизода ТГВ развивается посттромботическая болезнь [4], существенно ухудшающая качество жизни пациентов. Учитывая, что ВТЭО нередко возникают у лиц молодого возраста и приводят к стойкой утрате трудоспособности у многих из них, проблема ВТЭО считается не только медицинской, но и социальной.

Лечение эпизода ВТЭО подразумевает использование парентеральных и пероральных антикоагулянтов. В соответствии с рекомендациями [5, 6] стандартный подход к терапии ВТЭО включает короткий курс (не менее 5 дней) нефракционированного гепарина (НФГ) с последующим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К (АВК), в частности варфарина. При этом имеются основания полагать, что продление терапии парентеральными антикоагулянтами (прежде всего низкомолекулярными гепаринами) может оказаться

не менее эффективным и столь же безопасным, как и стандартная терапия НФГ и варфарином. Такое предположение основано на результатах трех исследований, выполненных у онкологических больных с эпизодом ВТЭО [7–9]. Во всех этих работах использовали один из низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – дальтепарин, который назначали в лечебных дозах в первый месяц терапии и в профилактических – в последующие 5 мес. Было показано, что по сравнению с приемом АВК терапия дальтепарином была связана с меньшей частотой рецидивов ВТЭО в одном исследовании [7] и меньшей частотой кровотечений в другом [9]. При объединении результатов трех исследований относительный риск составил 0,56 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,82) для рецидива ВТЭО; 1,01 (95% ДИ 0,62–1,64) для большого кровотечения; 0,92 (95% ДИ 0,78–1,10) для смертности. Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать использование НМГ у онкологических больных с эпизодом ВТЭО в первые 6 мес. лечения с последующим продлением терапии АВК или НМГ неопределенно долго или до излечения рака.

Поскольку целесообразность продления терапии НМГ у всех больных ВТЭО окончательно не ясна, нами было проведено исследование, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности продления терапии лечебными дозами эноксапарина до одного месяца у больных, перенесших эпизод ВТЭО. По нашим данным, продление терапии энок-

сапарином до одного месяца оказалось значительно эффективнее стандартного лечения НФГ и варфарином в отношении восстановления кровотока в окклюзивно тромбированных венах. Поскольку полученные результаты представлены в наших ранее опубликованных работах [10–13], в настоящей статье мы подробно рассмотрим практические аспекты, касающиеся эффективности и безопасности продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 32 пациента (15 мужчин, 17 женщин) в возрасте 25–76 лет с первым или повторным эпизодом ТГВ/ТЭЛА, не имевшие противопоказаний для антикоагулянтной терапии. Больных с известной непереносимостью или аллергическими реакциями на антикоагулянты, с геморрагическими осложнениями в анамнезе, наличием заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений, а также при невозможности адекватного контроля над терапией в исследование не включали.

Для подтверждения диагноза ТГВ всем больным было выполнено ультразвуковое дуплексное ангиосканирование нижних или верхних конечностей. При подозрении на ТЭЛА с целью верификации диагноза проводили перфузионную сцинтиграфию легких, ангиопульмонографию или мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной полости с контрастированием легочных артерий.

Перед назначением антикоагулянтов всем больным провели общеклиническое обследование, включавшее общие анализы крови и мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование внутренних органов, фиброгастродуоденоскопию, рентгенографию органов грудной полости.

В качестве антикоагулянта для начального лечения эпизода ВТЭО все больные по-

лучали эноксапарин (Клексан, Sanofi-Aventis) в лечебных дозах (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) с продлением терапии до одного месяца, после чего их переводили на прием варфарина при помощи алгоритмов [14]. Большинство пациентов начинали терапию эноксапарином в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях. Перевод больных с эноксапарина на варфарин также осуществляли амбулаторно. Лишь у нескольких больных, тяжесть состояния которых потребовала длительного стационарного лечения, весь период терапии эноксапарином и переход на прием варфарина происходил в условиях стационара.

Нагрузочную дозу варфарина 5,0–7,5 мг назначали на 28–31-й день терапии эноксапарином. Международное нормализованное отношение (МНО) определяли на 3-й день приема варфарина. Далее дозу варфарина подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2–3 дня) до достижения целевых показателей (2,0–3,0). Дозу эноксапарина уменьшали вдвое при достижении уровня МНО 1,8–2,0. Препарат отменяли при значениях МНО $\geq 2,0$. После получения последовательно двух близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0) дозу варфарина считали подобранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 мес. Всем пациентам впоследствии было выполнено фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, однако подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем.

Исходно и через 1 мес. от начала терапии эноксапарином всем больным выполнили ультразвуковое дуплексное ангиосканирование конечностей и определение уровня Д-димера.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате PHILIPS EnVisor HD (США) методом компрессионной ультрасонографии. При этом определяли наличие или отсутствие тромбов в глубоких венах, характер тромба (окклюзивный, реканализованный, флотирующий), количество тромбированных вен, а также вычисляли «размер» тромбов, выраженный в баллах. В свя-

зи с отсутствием общепринятых количественных критериев определения «размера» тромба для его оценки мы использовали собственную шкалу, которая учитывала характер и «объем» тромба, представленные в виде одного показателя. Для этого каждой вене присваивали определенное количество баллов в зависимости от характера тромба: 2 балла соответствовали окклюзивному тромбу; 1 балл – реканализованному или флотирующему; 0 баллов – отсутствию тромба. Количество баллов суммировали в соответствии с общим количеством тромбированных вен у конкретного пациента. При двусторонней локализации тромбов количество баллов подсчитывали отдельно для каждой конечности, полученные баллы суммировали. О динамике тромбов судили по показателю $\Delta\%$ (дельта-процент), который рассчитывали по формуле: $\Delta\% = [(N_1 - N_0) / N_0] \times 100\%$, где N_0 – количество тромбированных вен исходно, N_1 – количество тромбированных вен через 1 мес. лечения.

Содержание в крови Д-димера определяли методом латексной агглютинации с ис-

пользованием наборов реактивов «STA LIATEST® D-DI» (Diagnostica Stago). Нормальное значение Д-димера крови $<0,5$ мкг/мл.

Больных наблюдали в течение 1 мес. Учитывали следующие конечные точки: рецидивы ТГВ/ТЭЛА; смерть вследствие ТЭЛА; геморрагические осложнения. Диагностику рецидивов ТГВ/ТЭЛА проводили в соответствии с существующими рекомендациями [5, 6]. Геморрагические осложнения разделяли на большие и малые кровотечения согласно классификации, предложенной S. D. Fihn и соавт. [15].

Для контроля безопасности лечения всем больным определяли количество тромбоцитов исходно и через 3 нед. от начала терапии эноксапарином. В период перевода с эноксапарина на варфарин контролировали анализ мочи по Нечипоренко 1 раз в 3 дня.

Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*. Среди обследованных незначительно преобладали женщины – 53%. Медиана возраста составила 54 года. У большинства (75%) пациентов был изолированный ТГВ, у 2 больных – изолированная

Таблица 1. Характеристика больных ВТЭО (n = 32)

Показатель	Значение
Мужской пол, n (%)	15 (47%)
Возраст, лет [Ме (25%; 75%)]	54 (42; 65)
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (25%; 75%)]	27,6 (25,0; 33,6)
Ожирение, n (%)	14 (44%)
Курение на момент включения в исследование, n (%)	5 (16%)
Изолированный ТГВ, n (%)	24 (75%)
Изолированная ТЭЛА, n (%)	2 (6%)
ТГВ + ТЭЛА, n (%)	6 (19%)
ТГВ нижних конечностей, n (%)	26 (81%)
ТГВ верхних конечностей, n (%)	4 (13%)
Нет признаков ТГВ, n (%)	2 (6%)
Изолированный ТГВ голени, n (%)	6 (19%)
Двусторонний ТГВ, n (%)	2 (6%)
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	11 (34%)
Семейный анамнез ВТЭО, n (%)	3 (9%)
Идиопатический (беспричинный) эпизод ВТЭО, n (%)	12 (38%)

ТЭЛА, у каждого пятого больного имело место сочетание ТГВ и ТЭЛА. У пациентов с изолированной ТЭЛА при проведении ультразвукового сканирования вен нижних и верхних конечностей признаков ТГВ обнаружено не было. В первом случае причиной ТЭЛА стало тромбообразование в зоне выполнения радиочастотной абляции кавотрикуспидального истмуса, во втором – источник тромбоэмболии остался невыявленным. Подавляющее большинство (81%) больных имели ТГВ нижних конечностей, 13% – верхних. Двусторонняя локализация тромбоза была у 6% больных, что было характерно только для ТГВ нижних конечностей. У каждого третьего больного настоящий эпизод ВТЭО был повторным. Почти у 40% пациентов эпизод ВТЭО был идиопатическим (беспричинным).

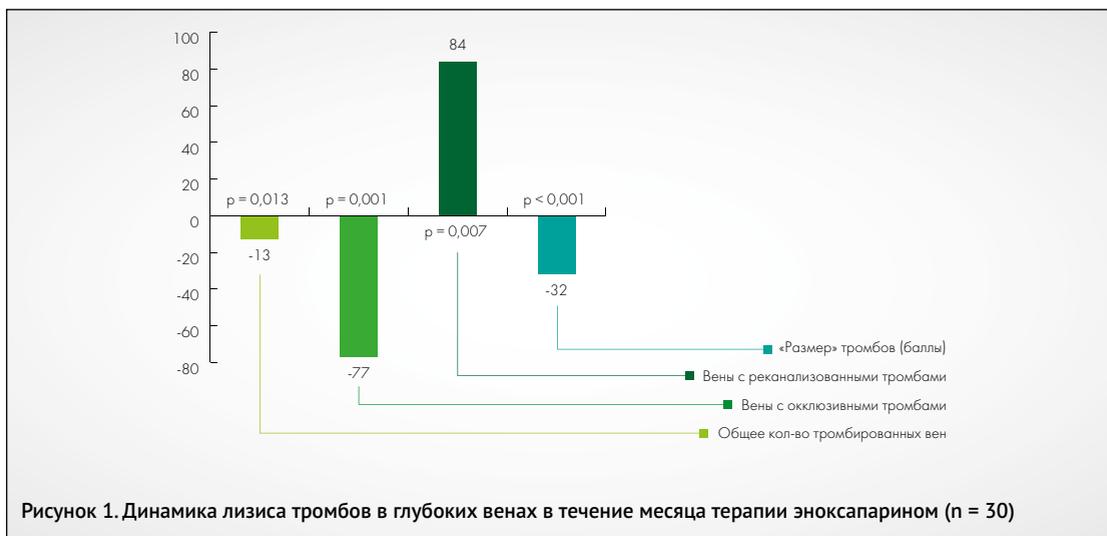
Как следует из *таблицы 2*, пациенты, перенесшие ВТЭО, имели различные сопутствующие заболевания и в целом оказались до-

статочно «тяжелой» категорией больных. Почти 70% из них страдали патологией сердечно-сосудистой системы. У части больных имелись заболевания, негативно влияющие на прогноз: активный рак, антифосфолипидный синдром, хроническая сердечная недостаточность, тяжелая легочная гипертензия. Также довольно высокой оказалась частота заболеваний, являющихся потенциальными источниками кровотечений, – мочекаменной болезни и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 17.0 for Windows (США). Использовали методы непараметрической статистики. Результаты представлены как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Динамику количественных показателей на фоне терапии оценивали при помощи критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Таблица 2. Факторы риска ВТЭО и сопутствующие заболевания у больных ВТЭО (n = 32)

Показатель	n (%)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%):	22 (69%)
Артериальная гипертония	13 (41%)
Ишемическая болезнь сердца	8 (25%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (13%)
Стабильная стенокардия	3 (9%)
Фибрилляция предсердий	6 (19%)
Хроническая сердечная недостаточность	4 (13%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	2 (6%)
Метаболический синдром	5 (16%)
Механический протез клапана сердца	1 (3%)
Постоянный искусственный водитель ритма	2 (6%)
Сахарный диабет, n (%)	4 (13%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (6%)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (3%)
Злокачественные новообразования в анамнезе, n (%)	2 (6%)
Активный рак, n (%)	2 (6%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	2 (6%)
Варикозная болезнь нижних конечностей, n (%)	16 (50%)
Легочная гипертензия любой этиологии, n (%)	4 (13%)
Мочекаменная болезнь, n (%)	8 (25%)
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, n (%)	4 (13%)



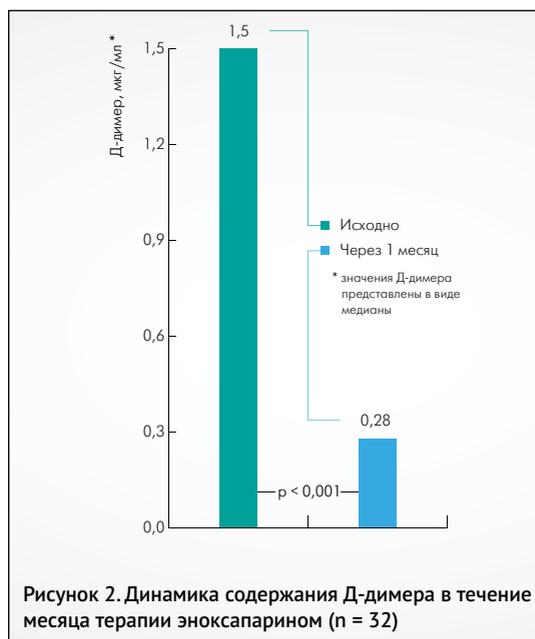
Результаты

Суточная доза эноксапарина варьировала от 120 до 240 (медиана 160, интерквартильный размах 145–160) мг. Длительность лечения составила 38 (33; 44) дней. У одного больного продолжительность лечения эноксапарином была 75 дней, что было обусловлено трудностями подбора дозы варфарина; у остальных пациентов она варьировала от 31 до 50 дней.

Тромбоз глубоких вен был у 30 из 32 больных. Исходно эти пациенты суммарно имели 99 тромбированных вен, в т. ч. 64 вены с окклюзивными тромбами, 32 – с реканализованными и 3 вены с флотирующими. Суммарный «размер» тромбов составлял 154,5 балла. Терапия эноксапарином в течение месяца способствовала значительному улучшению проходимости глубоких вен (рис. 1). Так, общее количество тромбированных вен уменьшилось на 13% ($p = 0,013$), вен с окклюзивными тромбами – на 77% ($p = 0,001$), «размер» тромбов – на 32% ($p < 0,001$). Число вен с реканализованными тромбами возросло на 84% ($p = 0,007$), а также полностью исчезли все имевшиеся исходно флотирующие тромбы.

Исходное содержание Д-димера определили в среднем через 24 (7; 38) дня от нача-

ла симптомов ВТЭО. Его уровень варьировал от 0,02 до 8,44 (медиана 1,50, интерквартильный размах от 0,63 до 2,29) мкг/мл и превышал норму у 87% больных. Через 1 мес. от начала лечения эноксапарином уровень Д-димера значительно снизился – с 1,50 (0,63; 2,29) до 0,28 (0,13; 0,49) мкг/мл ($p < 0,001$) (рис. 2) – и соответствовал норме у 77% больных.



В течение месяца терапии эноксапарином у 1 больного возник рецидив ТГВ, повторных эпизодов ТЭЛА не было. Таким образом, частота рецидивов ТГВ составила 3,1%. Рецидив ТГВ случился у мужчины 33 лет, не сопровождался симптомами и был выявлен во время планового визита через 1 мес. лечения. Исходно у него имел место окклюзивный тромбоз глубоких вен голени, подколенной и бедренной вен справа, по поводу которого ему была выполнена перевязка бедренной вены. Данный пациент не отличался приверженностью лечению, без разрешения врача уехал на отдых за границу, самостоятельно прекратил инъекции эноксапарина на период поездки и не получал препарат в течение 1 нед. Через 1 мес. от начала лечения был выявлен вновь образовавшийся флотирующий тромб в общей бедренной вене выше места перевязки бедренной вены. В связи с рецидивом ТГВ пациент был госпитализирован в хирургический стационар, где ему имплантировали кава-фильтр. Наиболее вероятно, что в данном случае рецидив ТГВ был обусловлен именно временным прекращением антикоагулянтной терапии.

Частота кровотечений в течение месяца терапии эноксапарином составила 6,3%. Геморрагические осложнения были представлены двумя эпизодами гематурии на фоне сопутствующего нефролитиаза. Оба геморрагических эпизода были расценены как малые кровотечения. У одного из этих пациентов эпизод гематурии возник на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) 150 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут одновременно с эноксапарином 160 мг/сут. Данный больной перенес чрескожное коронарное вмешательство (баллонную ангиопластику и стентирование правой коронарной артерии), по поводу которого ему назначили двойную антитромботическую терапию. На 9-й день после вмешательства возник ТГВ, в связи с чем была начата терапия эноксапарином в дозе 160 мг/сут. На 3-й день лечения эноксапарином в общем анализе мочи обнаружили неизмененные эритроциты в количестве

48–50 в поле зрения, цвет мочи при этом не изменился. В анамнезе у пациента двусторонний нефролитиаз, уретеролитотомия (около 20 лет назад), кисты обеих почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический калькулезный простатит. Причиной появления в моче неизмененных эритроцитов посчитали хронический калькулезный простатит, в связи с чем АСК отменили, прием клопидогрела продолжили в прежней дозе, а дозу эноксапарина уменьшили до 120 мг/сут. Через 3 дня в контрольном анализе мочи эритроциты отсутствовали. Терапию эноксапарином продолжили до 1 мес. в дозе 120 мг/сут. Кроме того, данный пациент оказался носителем полиморфизмов генов CYP2C9*1/*3 и GA VKORC1 и исходно имел «низкий» (77%) уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ), что также могло способствовать развитию геморрагических осложнений, поскольку, по нашим же данным [16, 17], значения АТИФ менее 90% ассоциируются с 4–6-кратным повышением риска кровотечений.

Необходимо отметить, что эноксапарин в сочетании с двойной антитромботической терапией получали 2 из 32 больных. У второго пациента геморрагических осложнений не было.

Терапия эноксапарином в течение месяца не приводила к развитию тромбоцитопении. Количество тромбоцитов в процессе лечения практически не изменилось – 246 (210; 297) x 10⁹/л до начала терапии и 224 (210; 280) x 10⁹/л через 3 нед. лечения (p = 0,6).

У двух больных по жизненным показаниям эноксапарин применяли на фоне исходной тромбоцитопении с ежедневным контролем количества тромбоцитов. В обоих случаях терапию эноксапарином проводили в условиях стационара. У первого пациента с первичным антифосфолипидным синдромом, рецидивирующими тромбоэмболиями в систему легочной артерии и тяжелой легочной гипертензией количество тромбоцитов до начала терапии эноксапарином (120 мг/сут) было 40 x 10⁹/л, при этом на фоне лечения усугубления тромбо-

цитопении отмечено не было. Через 3 нед. лечения количество тромбоцитов составило $76 \times 10^9/\text{л}$, максимальное количество тромбоцитов за весь период терапии эноксапарином – $105 \times 10^9/\text{л}$.

У второго больного, получавшего химиотерапию по поводу глиобластомы головного мозга, количество тромбоцитов до начала терапии эноксапарином в дозе 160 мг/сут составило $102 \times 10^9/\text{л}$. На 2-й день лечения число тромбоцитов снизилось до $81 \times 10^9/\text{л}$, что было расценено как побочное действие химиотерапии, а не эноксапарина, поскольку одновременно уменьшились количество лейкоцитов, содержание гемоглобина и гематокрит. По согласованию с онкологом химиотерапия была прекращена, через 5 дней количество тромбоцитов увеличилось до $150 \times 10^9/\text{л}$. По окончании лечения эноксапарином число тромбоцитов составило $222 \times 10^9/\text{л}$. В обоих случаях лечение эноксапарином не прерывали.

Ни у одного больного не было зафиксировано повышения уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы.

Мы располагаем опытом перевода 24 из 32 пациентов с эноксапарина на варфарин в амбулаторных условиях (у 2 больных с активным раком была продолжена терапия эноксапарином в профилактических дозах, в остальных случаях переводом больных занимались лечащие врачи стационара). Поскольку подбор дозы варфарина во всех случаях проводили эмпирическим путем (до получения результа-

тов генотипирования по CYP2C9 и VKORC1), большинство пациентов начинали прием варфарина со стандартной стартовой дозы 5 мг. Только у 4 больных в качестве стартовой дозы использовали 7,5 мг варфарина. Более высокую стартовую дозу назначали пациентам, ранее принимавшим варфарин, поддерживающая доза которого превышала 7,5 мг/сут.

Медиана времени, необходимого для достижения целевых значений МНО, составила 10 (6; 13) дней (табл. 3). У 25% больных при подборе дозы варфарина регистрировали эпизоды чрезмерной гипокоагуляции (МНО > 3,0). Длительность комбинированной терапии эноксапарином и варфаринотерапией была 9 (6; 13) дней. Этот период оказался в среднем на 1 день короче, чем время, необходимое для достижения целевых значений МНО, из-за того, что у некоторых пациентов эноксапарин отменили при показателях МНО, находившихся в пределах 1,8–2,0. Подобранная доза варфарина варьировала от 2,5 до 11,25 мг/сут и составила 6,9 (6,3; 8,8) мг/сут.

В период перехода с терапии эноксапаринотерапией на прием варфарина у одного больного возникло фатальное кровотечение (внутричерепное кровоизлияние). Мужчина 62 лет с первым эпизодом ТГВ в сочетании с ТЭЛА не имел сопутствующих заболеваний, отмечал только редкие эпизоды повышения артериального давления максимально до 160/100 мм рт. ст. Доза эноксапарина составляла 160 мг/сут. На 31-й день терапии эноксапаринотерапией начал принимать варфарин в стартовой дозе

Таблица 3.

Значения МНО в период подбора дозы варфарина при переводе больных с эноксапарина на варфарин (n = 24)

День приема варфарина	Значения МНО			
	Медиана	25%; 75%	Минимум	Максимум
Исходно до приема варфарина	1,05	1,00; 1,13	0,88	1,17
3-й	1,11	1,05; 1,24	0,98	1,73
5-й	1,73	1,27; 2,37	0,99	2,84
7-й	1,98	1,77; 2,79	1,10	3,22
10-й	2,00	1,58; 2,41	1,03	4,33

5 мг/сут. На 3-й день приема варфарина МНО было 1,11, доза варфарина была увеличена на 1/2 таблетки до 6,25 мг/сут. На 5-й день МНО составило 1,59, дозу варфарина увеличили на 1/4 таблетки до 6,875 мг/сут. Также больной продолжал инъекции эноксапарина в дозе 160 мг/сут. На 6-й день приема варфарина больной внезапно потерял сознание и упал на улице, врачами бригады скорой помощи была выявлена дыхательная недостаточность и начата искусственная вентиляция легких. Пациента доставили в стационар, где он скончался, не приходя в сознание. Из анамнеза известно только то, что утром он жаловался на интенсивную головную боль. Мы не располагаем информацией о том, была ли проведена магнитно-резонансная томография головного мозга и каким был окончательный диагноз, поскольку патологоанатомическое исследование в данном случае не проводили. Можно только предполагать с высокой долей вероятности, что у больного возникло внутримозговое кровоизлияние. Причиной кровоизлияния мог быть как геморрагический инсульт, так и разрыв аневризмы внутримозговой артерии или артериовенозной мальформации. Фармакогенетическое тестирование, выполненное ретроспективно после смерти больного, обнаружило «дикий» генотип CYP2C9 и гетерозиготный генотип GA VKORC1, т. е. генетических факторов, ассоциированных со значимым повышением риска кровотечений, выявлено не было. Вместе с тем ретроспективно было обнаружено «низкое» (73%) содержание АТИФ, что, наоборот, могло оказаться одной из возможных причин случившегося кровотечения.

В остальных случаях при переводе больных с эноксапарина на варфарин геморрагических осложнений не было.

Обсуждение

Низкомолекулярные гепарины являются продуктами химической или ферментативной деполимеризации НФГ. Уменьшение в резуль-

тате деполимеризации размеров молекул НМГ и их молекулярной массы приводит к изменению их свойств и, прежде всего, к повышению биодоступности. Если у НФГ биодоступность после подкожной инъекции составляет около 30%, то у НМГ она приближается к 100%. Высокая биодоступность НМГ обуславливает более предсказуемый и продолжительный, чем у НФГ, антикоагулянтный эффект. Безусловным преимуществом НМГ над НФГ является отсутствие необходимости лабораторного контроля, возможность использования препаратов в амбулаторных условиях и меньшая частота возникновения таких побочных эффектов, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз. Все это создает предпосылки для более широкого использования НМГ в клинической практике, в т. ч. и в амбулаторных условиях. Однако отсутствие у врачей практического опыта применения НМГ в амбулаторных условиях и опасность развития геморрагических осложнений ограничивают их использование. Поэтому в данной статье мы посчитали целесообразным представить собственный опыт применения эноксапарина у больных ВТЭО в амбулаторных условиях, а также изложить практические аспекты перевода больных с терапии эноксапарином на прием варфарина.

Наша работа демонстрирует, что при соблюдении ряда условий продление терапии эноксапарином до одного месяца может быть достаточно эффективным и вполне безопасным. Во-первых, перед назначением антикоагулянтов больным нужно обследовать с целью выявления противопоказаний и поиска потенциальных источников кровотечений. Во-вторых, пациенты должны быть мотивированными, демонстрировать высокую приверженность лечению и выполнять все рекомендации врача. В-третьих, для повышения безопасности в период лечения нужно контролировать анализы крови и мочи. В-четвертых, при переводе пациентов с эноксапарина на варфарин важно строго придерживаться ал-

горитмов, своевременно контролировать МНО и адекватно корректировать дозу варфарина.

Об эффективности продленной терапии эноксапарином свидетельствуют значительное улучшение кровотока в глубоких венах, уменьшение «размера» тромбов почти на 1/3 от исходного, нормализация содержания Д-димера у большинства пациентов и отсутствие рецидивов ТЭЛА. Единственный случай возникновения рецидива ТГВ является примером того, насколько важны для успешного и эффективного лечения высокая приверженность и выполнение всех рекомендаций врача.

Нужно отметить, что все пациенты самостоятельно выполняли инъекции эноксапарина под кожу передней брюшной стенки. Ни у одного из них не возникло каких-либо сложностей, в т. ч. психологических проблем, с их выполнением, так же как не было и случаев отказа от предложенного способа лечения. Техника подкожных инъекций подробно описана в инструкции к препарату, тем не менее каждого больного обязательно обучали правильному их выполнению.

Геморрагические осложнения являются наиболее частыми и серьезными осложнениями антикоагулянтной терапии. Даже при тщательном контроле и соблюдении всех рекомендаций не всегда удается их избежать. В нашем исследовании частота кровотечений в течение первого месяца оказалась невысокой и была представлена малыми геморрагиями у больных с сопутствующей мочекаменной болезнью – заболеванием, являющимся потенциальным источником кровотечений. Более того, один из этих пациентов получал двойную антитромботическую терапию в сочетании с эноксапарином, а также оказался носителем полиморфизмов генов CYP2C9*1/*3 и GA VKORC1 и имел «низкий» уровень АТИФ, т. е. находился в группе очень высокого риска развития геморрагических осложнений. Оба эпизода гематурии, возникшие на фоне терапии эноксапарином, не представляли угрозы для жизни пациентов и не потребо-

вали даже временного прекращения терапии эноксапарином.

Менее частым, чем кровотечения, побочным эффектом НМГ является тромбоцитопения. Особенно опасна гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Учитывая возможные сроки ее возникновения (с 5-го по 21-й день лечения НМГ), мы контролировали количество тромбоцитов исходно и примерно через 3 нед. от начала лечения, при этом их содержание в крови на фоне терапии эноксапарином практически не менялось.

Тромбоцитопения считается относительным противопоказанием для назначения НМГ, тем не менее даже в такой ситуации их использование возможно, но с особой осторожностью. В нашем исследовании двум пациентам терапию эноксапарином начинали на фоне исходной тромбоцитопении. Это решение было принято после всесторонней оценки соотношения риск/польза у каждого из них. В обоих случаях терапию проводили по жизненным показаниям в условиях стационара с ежедневным контролем количества тромбоцитов и тщательным наблюдением за пациентами. Терапия эноксапарином у этих больных оказалась достаточно безопасной, побочных эффектов отмечено не было. Безусловно, эти случаи единичные, но они демонстрируют возможности успешного использования продленной терапии эноксапарином даже у тяжелых больных с наличием относительных противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Наш опыт перевода больных с эноксапарина на варфарин в амбулаторных условиях показал, что, строго придерживаясь существующих алгоритмов, для подбора адекватной поддерживающей дозы варфарина у большинства пациентов требуется около 10 дней. Только у 1 пациента перевод с эноксапарина на варфарин длился 45 дней, что было обусловлено трудностями подбора дозы и медленным приростом значений МНО. В итоге ему была подобрана доза варфарина 11,25 мг/сут, значи-

тельно превышающая среднюю поддерживающую (6,875 мг/сут) в нашем исследовании.

В период перехода с терапии эноксапарином на прием варфарина у 1 больного случилось фатальное внутримозговое кровоизлияние. Оно возникло на 6-й день одновременной терапии эноксапарином и варфаринем при значении МНО 1,59. Из заболеваний, являющихся факторами риска геморрагических осложнений, у пациента имелась только мягкая артериальная гипертензия. Учитывая обстоятельства смерти, можно предположить, что у больного имелась аневризма или мальформация сосудов головного мозга, разрыв которой мог стать причиной внезапного летального исхода. Как мы уже упоминали, одной из причин развития кровотечения также мог быть «низкий» уровень АТИФ у данного пациента. Этот случай демонстрирует, что, несмотря на все меры предосторожности и тщательный контроль, риск больших кровотечений, связанный с использованием антикоагулянтов, тем не менее существует и прогнозировать его бывает сложно. В этой связи очень важно перед назначением антикоагулянтов максимально тщательно обследовать пациентов и проводить активный поиск возможных источников кровотечений. Кроме того, этот случай наводит на предположение, что, кроме известных клинических и генетических факторов риска геморрагических осложнений, возможно существование других (в частности, коагуляционных) факторов, ассоциированных с повышением риска кровотечений. Например, наше пилотное исследование [16, 17] показало, что «низкий» (менее 90%) уровень АТИФ ассоциируется с 4-кратным увеличением риска спонтанных кровотечений и 6-кратным – кровотечениями на фоне терапевтических значений МНО. Исследования в этом направлении очень перспективны и, безусловно, помогут повысить безопасность антикоагулянтной терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что наше исследование хоть и было небольшим по численности, но тем не менее включило достаточно тяжелых пациентов с разнообразной

сопутствующей патологией, при этом терапия эноксапарином была использована в различных клинических ситуациях (у онкологических больных, на исходном фоне тромбоцитопении, в сочетании с двойной антитромботической терапией и т. д.), что, безусловно, обогатило нашу практику. Мы также надеемся, что наш скромный опыт окажется полезен практическим врачам, а лечение больных с эпизодом ВТЭО станет более эффективным и безопасным (в т. ч. и за счет использования продленной терапии эноксапарином).

Список литературы

1. Spencer FA, Emery C, Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*, 2006;21:722–727.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012;379:1835–1846.
3. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T. et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005;293:2352–2361.
4. Kahn SR, Schrier I, Julian JA. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 2008;149:698–707.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2010;4 (1).
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (Suppl.): e419S–e494S.
7. Lee AY, Levine MN, Baker RI. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer. *N Engl J Med*, 2003;349:146–153.

8. Hull RD, Pineo GF, Brant RF. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.*, 2006;119:1062–1072.
9. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.*, 2002;162:1729–1735.
10. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Терапевтический архив*, 2009;81 (9):57–61.
11. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Улучшение реканализации глубоких вен и «исходы» венозных тромбоэмболических осложнений при продленной терапии эноксапарином. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2011;17 (1):87–94.
12. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Ермолина О.В. и др. Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен. *Терапевтический архив*, 2011;83 (8):33–37.
13. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Kirienko AI. et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month facilitates restoration of blood flow and improves 1-year outcomes in patients with venous thromboembolism. *European Heart Journal*, 2010;31 (Suppl. 1):979.
14. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. М.: МИА, 2007.
15. Fihn SD, McDonnell M, Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med*, 1993;118:511–520.
16. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза и эффективность и безопасность длительной терапии варфарином у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями. *Терапевтический архив*, 2011;83 (12):43–48.
17. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV. et al. Low TAFI levels increase the risk of hemorrhagic complications during long-term warfarin therapy. *European Heart Journal*, 2012;33 (Abstract Suppl.):342.

СЛОЖНОСТИ ВЫБОРА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: МЕСТО НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ К 2014 г.

О.В. Аверков

Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова и Российский университет дружбы народов, Москва

Встречаемость коронарного атеросклероза [далее – коронарная болезнь сердца (КБС)] в популяции больных с фибрилляцией предсердий (ФП) достаточно велика, а у лиц старших возрастных категорий приближается к 100%. В отечественной практической кардиологии сочетаемость их искусственно завышена, т.к. обнаружение ФП у больного старше 60 лет в абсолютном большинстве случаев сопровождается появлением в диагнозе буквосочетания ИБС, означающего ишемическую болезнь сердца, независимо от наличия клинических и инструментальных признаков ишемии миокарда.

Частое сосуществование КБС и ФП – общепризнанный факт, как и необходимость учитывать риск осложнений каждого состояния при выборе лечения. Объединяющим эти состояния является повышенный риск тромботических событий и смерти, вызванной этими событиями. Однако локализация тромбоза, как и процесс его образования, в случае ФП и в случае коронарного атеросклероза существенно отличается. КБС осложняется прежде всего тромбозом коронарной артерии с ишемией и некрозом (инфарктом) миокарда (ИМ). ИМ нередко ведет к смерти от разрыва миокарда, фатальной аритмии и острой сердечной недостаточности. При ФП повышен риск образования тромбов в предсердиях сердца, а угрозу для жизни больного представляют перемещение этих тромбов из предсердий (эмболии) в артерии жизненно важных органов, прежде всего мозга. Различия в образовании тромбов при КБС и при ФП предусматривают использование различных подходов и разных средств для предотвращения тромботических катастроф. При ФП

основу такого лечения составляет длительное использование антикоагулянта, а при КБС – средств, влияющих на активность тромбоцитов. Основной целью в лечении больных с ФП традиционно считается снижение риска эмболического инсульта, тогда как лечение при КБС направлено на снижение риска ИМ. Справедливости ради следует сообщить, что проблема выбора антитромботических средств лечения больного с ФП и КБС обозначилась в основном в последние годы. Еще недавно антагонисты витамина К, прежде всего варфарин, имели доказательства высокой эффективности как в снижении риска инсульта при ФП, так и в снижении риска ИМ у больных с КБС, например перенесших ранее ИМ [1]. Более того, еще в начале этого века экспертные сообщества в Европе и США допускали возможность использования для снижения риска инсульта и эмболических событий у многих больных с ФП антиагрегантов, прежде всего ацетилсалициловой кислоты или ее сочетания с клопидогрелом. Ацетилсалициловая кислота и до настоящего времени остается основным антитромботическим средством для вторичной профилактики при самых многочисленных проявлениях КБС [2]. В конце прошлого века сочетание ФП и КБС, как правило, предусматривало длительное использование аспирина, варфарина или их сочетания.

Ситуация с выбором антитромботического лечения у этой категории больных в последние годы усложнилась по нескольким причинам. Среди них – широкое использование коронарного стентирования, требующего поголовного применения сравнительно длительной двойной антитромбоцитарной терапии. Она же необходима при

развитии у больных с КБС острого коронарного синдрома (ОКС). Кроме этого, утвердились новые подходы к оценке угрозы инсульта и к выбору средств его профилактики при ФП, пересмотрено соотношение эффективности и безопасности для антиагрегантов при ФП и, наконец, появились новые антикоагулянты, оказавшиеся эффективнее или безопаснее варфарина у больных с ФП. Расширение антитромботического арсенала и наращивание его мощности привлекли внимание к необходимости обеспечения геморрагической безопасности лечения, а практических врачей поставили перед непростым выбором.

Современное состояние антитромботического лечения при ФП и КБС

Трудности выбора антитромботического лечения при сочетании ФП и КБС усугубляются наличием нескольких клинических сценариев, требующих дифференцированного подхода к выбору сочетаний антикоагулянта и антиагрегантов. Среди них: ФП у больного с ОКС или развитие ОКС у больного с ФП, плановое коронарное стентирование у больного с ФП или развитие ФП у больного с недавним коронарным стентированием. В абсолютном большинстве сценариев, перечисленных выше, при достаточном для назначения антикоагулянта риске эмболических событий (индекс $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 1$) приходится использовать антагонист витамина К, как правило варфарин, в сочетании с клопидогрелом и аспирином [3]. У больных с ФП и с ОКС (или с недавним ЧКВ) и высоким риском кровотечения допустимым считается ограничиться назначением двух антиагрегантов, отказавшись на время от использования антикоагулянта [4]. В случае т.н. тройной терапии особые усилия следует сосредоточить на том, что бы совместное использование всех трех препаратов (варфарин, клопидогрел, аспирин) было непродолжительным. Один из подходов, используемых с этой целью, заключается в использовании голометаллических стентов, позволяющих прекратить использование одного из дезагрегантов

уже через 2–4 нед. В 2012 г. появились основания для того, что бы в случае коронарного стентирования у больных с ФП отказаться от использования аспирина, ограничившись использованием сочетания варфарина и клопидогрела [5]. В небольшом, но хорошо организованном исследовании, выполненном в Голландии, 284 больных с ФП, подвергнутых коронарному стентированию, получали варфарин, аспирин и клопидогрел. В группе сравнения, состоявшей из 279 больных, антитромботическое лечение состояло из варфарина и клопидогрела. Не выявлено различий в частоте тромбоза стентов, но в первой группе кровотечения отмечены почти у половины больных (44,9%), тогда как в группе *варфарин – клопидогрел* только у 19,5% ($p < 0,001$). Наиболее впечатляющими оказались различия в смертности – 6,4% в группе тройной терапии и 2,6% в группе двойной терапии ($p = 0,027$).

Разумеется, что на основании результатов этого небольшого и открытого сравнения окончательных выводов о выборе оптимального сочетания антитромботических средств при коронарном стентировании у больных с ФП сделать нельзя. Тем не менее, зная о потенциальной угрозе для жизни больных в случае тройной терапии, содержащиеся в свежих рекомендательных документах указания на необходимость одновременного использования варфарина, аспирина и клопидогрела [3] выглядят, мягко говоря, сомнительными. Сомнения усиливаются после понимания, что для подобных рекомендаций нет практически никакой доказательной базы, но есть многочисленные указания на многократное увеличение риска кровотечения при использовании тройной терапии.

Комбинации антитромботических средств при сочетании ФП и ОКС (коронарного стентирования)

К сожалению, несмотря на впечатляющие преимущества новых антикоагулянтов перед варфарином при их прямом сравнении у больных с ФП, прежде всего с позиций геморрагической

безопасности, оснований для использования их вместо варфарина у больных с ФП, подвергаемых коронарному стентированию или с недавним ОКС, пока нет. Связано это с тем, что в исследованиях, посвященных сравнению новых антикоагулянтов и варфарина, практически не было больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, особенно новые, более мощные, чем клопидогрел, блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и прасугрел), рекомендуемые к преимущественному использованию у больных с ОКС. Применение новых антикоагулянтов при сочетании КБС и ФП можно всерьез обсуждать только для больных со стабильным течением КБС и без указаний на недавнее коронарное стентирование.

Комбинации антитромботических средств при сочетании ФП и стабильной КБС

Доля таких больных была достаточно большой в каждом из исследований по оценке новых антикоагулянтов при ФП, а значит, результаты этих исследований применимы и к больным с КБС, не требующей двойной антитромбоцитарной терапии. В исследования по оценке ингибиторов Ха-фактора ривароксабана и апиксабана больные, получающие двойную антитромбоцитарную терапию, не допускались, а в исследовании с ингибитором тромбина дабигатраном участвовало очень небольшое число больных, получающих клопидогрел. При включении в эти исследования аспирин как часть фонового лечения был зарегистрирован у 38–40% участников исследования RE-LY (дабигатран), у 36% больных в исследовании ROCKET AF (ривароксабан) и у 31% больных в исследовании ARISTOTLE (апиксабан). Следует напомнить, что в этой клинической ситуации (сочетание стабильной КБС и ФП) в большинстве рекомендательных документов считается возможным отказаться от использования антитромбоцитарных средств и ограничиться применением варфарина, удерживая значение МНО в диапазоне от 2 до 3 (3,5). Обоснованно считается, что при стабильной КБС (без ОКС и без коронарного стентирования) при-

соединение к варфарину аспирина или другого антиагреганта ничего, кроме увеличения риска кровотечений, не дает [6].

Возможность в этой клинической ситуации ограничиться использованием антитромботической монотерапии в виде любого из новых антикоагулянтов не столь очевидна. Сочетание их с аспирином в вышеупомянутых исследованиях не вызвало вопросов о безопасности подобных комбинаций. Считается, что возможность влиять на риск развития коронарных событий у больных с ФП у новых антикоагулянтов может существенно различаться, особенно тогда, когда в качестве коронарного события рассматриваются новые случаи ИМ, которые, как сказано выше, учитываются в качестве важнейшего неблагоприятного исхода при КБС.

Разумеется, что категорично утверждать о различиях во влиянии новых антикоагулянтов на риск коронарных событий у больных с ФП можно, лишь имея результаты прямого сравнения этих средств в клинических исследованиях. Подобных данных нет и не ожидается. Отсутствие подобной информации дает основания для более спорного подхода – непрямого сравнения частоты ИМ в исследованиях с новыми антикоагулянтами при ФП.

Частота ИМ в исследованиях с новыми антикоагулянтами при ФП

В исследовании RE-LY, посвященном открытому сравнению двух доз дабигатрана с варфарином, при первоначальном анализе выяснилось, что частота ИМ была выше при использовании дабигатрана. При наблюдении в течение около двух лет в группе больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, произошло 89 ИМ, в группе дабигатрана 110 мг 2 раза в день – 86 ИМ, а у получавших варфарин – 63 ИМ. Относительный риск ИМ при сравнении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза с варфарином составил 1,38 (с доверительным 95%-ным интервалом от 1 до 1,91 и значением $p = 0,048$). Для дозы дабигатрана в 110 мг 2 раза этот риск в сравнении с варфа-

рином составил 1,35 (с доверительным 95%-ным интервалом от 0,98 до 1,87 и значением $p = 0,07$). В период одобрения дабигатрана в исследовании RE-LY были выявлены дополнительные случаи ИМ, в основном «немого», т.е. диагностированного ретроспективно при анализе ЭКГ. Распределение дополнительно выявленных ИМ по группам привело к тому, что, несмотря на сохраняющиеся заметные количественные отличия между группами, статистически значимая разница в пользу варфарина исчезла (*табл.*). Несмотря на относительно низкую частоту ИМ в исследовании RE-LY, эти данные привлекли внимание к проблеме «коронарной» безопасности дабигатрана у больных с ФП. Тем не менее преимущества дабигатрана, отмеченные на уровне эмболических событий и кровотечений, и тенденция к меньшей смертности при его использовании позволили экспертному сообществу пренебречь информацией о большем риске ИМ при использовании дабигатрана и одобрить препарат для использования у больных с ФП [3]. Появившиеся позднее результаты метаанализа, включавшего данные 30 514 больных из 7 исследований с дабигатраном, использовавшимися по различным показаниям (ФП, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия ветвей легочной артерии, ОКС и профилактика венозных тромбозов), подтвердили опасения в отношении увеличения риска ИМ в группе больных, получавших дабигатран, даже тогда, когда в анализ были включены «пересчитанные» данные исследования RE-LY [7]. Относительный риск ИМ при сопоставлении его с таковым в группе сравнения составил 1,27 (с доверительным 95%-ным интервалом от 1 до 1,61 и значением $p = 0,05$). Получалось, что на каждые 254 больных, получавших дабигатран вместо сравниваемого с ним средства (варфарина, эноксапарина, плацебо), имел место один дополнительный ИМ. Справедливости ради следует сказать, что в этом же метаанализе было зарегистрировано статистически значимое снижение общей смертности у получавших дабигатран. Последнее, безусловно, можно рассматривать как серьезное доказательство безопасности препарата, в т.ч. коронарной. Внят-

ного объяснения большему числу ИМ при использовании дабигатрана к настоящему времени нет. Среди привлекаемых для этого фактов – отмеченное у больных с ФП, получавших дабигатран в исследовании 2-й фазы PETRO, увеличение содержания метаболитов тромбоксана, указывающее на дополнительную активацию тромбоцитов в его присутствии [8]. Среди других предлагаемых патогенетических предпосылок для большего числа ИМ у получающих дабигатран – избыточное образование тромбина, вызванное блокадой системы *тромбин – тромбомодулин – протеин С*, отсутствующее при использовании ингибиторов фактора Ха [9]. Следует подчеркнуть, что, обсуждая более высокую встречаемость ИМ у больных, получавших дабигатран, речь не идет о способности последнего вызывать ИМ. Правильно говорить, что он хуже, чем варфарин, предотвращает ИМ, а способность последнего существенно снижать риск ИМ известна давно [1].

При сравнении других новых антикоагулянтов с варфарином у больных с ФП увеличения числа ИМ не зарегистрировано (*табл.*). Более того, имела место отчетливая, хотя и статистически незначимая тенденция к снижению риска ИМ при сравнении любого из новых блокаторов Ха-фактора, наиболее заметная на уровне ривароксабана в исследовании ROCKET-AF (*табл.*). Исключение составляет меньшая из двух доз эдоксабана в исследовании ENGAGE: ее применение, как и в случае с дабигатраном, сопровождалось большим, чем при использовании варфарина, риском развития ИМ (относительный риск составил 1,19 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,95 до 1,49 и значением $p = 0,13$). Ривароксабан (с наибольшей количественной разницей в числе ИМ при сравнении его с варфарином в исследовании ROCKET-AF) претендует на место предпочтительного антикоагулянта у больных с сочетанием ФП и КВС. В качестве дополнительного аргумента в пользу ривароксабана в этой номинации иногда используются данные оценки новых антикоагулянтов у больных, переживших ОКС. Оказалось, что апиксабан, дабигатран и эдоксабан не имеют оснований для

использования их у этой категории больных. Ривароксабан, оцененный в крупном исследовании ATLAS-TIMI-51, снижал риск ишемических событий, включая риск тромбоза стента. Кроме того, при его сравнительно длительном применении у больных с ОКС отмечено снижение смертности. Всерьез переносить данные об эффектах ривароксабана при ОКС на ведение больных с ФП нельзя: речь идет о разных дозах препарата и о разных клинических ситуациях. Важно, что в исследовании ATLAS-TIMI51 наличие ФП, требующей антикоагулянтной терапии, было основанием для невключения больного в исследование.

Еще одним достаточно условным аргументом в пользу ривароксабана как средства, способного снижать риск ИМ, являются результаты метаанализа, включавшего данные 138 948 больных и представленного в 2012 г. [10]. В нем на основании анализа частоты коронарных событий (ИМ/ОКС) в различных исследованиях с ривароксабаном, апиксабаном, ксимелагатраном и дабигатраном показано убедительное снижение риска коронарных событий при использовании ривароксабана (относительный риск 0,78 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,69 до 0,89 и значением $p < 0,001$), отсутствие влияния на риск этих событий у апиксабана и достоверное увеличение риска при использовании дабигатрана (относительный риск 1,3 с 95%-ным доверительным интервалом от 1,04 до 1,63 и значением $p = 0,021$).

Таблица
ИМ в крупных исследованиях новых антикоагулянтов при ФП

Исследование	Новый антикоагулянт		Варфарин		Относительный риск	p
	Всего ИМ	частота (%/год)	Всего ИМ	частота (%/год)		
RE-LY						
дабигатран 110 мг	98/6015	0,82	75/6 022	0,64	1,29 (0,96–1,75)	0,09
дабигатран 150 мг	97/6076	0,81	75/6 022	0,64	1,27 (0,94–1,71)	0,12
ROCKET AF						
ривароксабан	101/7131	0,91	126/7 133	1,12	0,81 (0,63–1,06)	0,12
ARISTOTLE						
апиксабан	90/9120	0,53	102/9 081	0,61	0,88 (0,66–1,17)	0,37
ENGAGE						
эдоксабан 30 мг	169/7034	0,7	141/7 036	0,75	1,19 (0,95–1,49)	0,13
эдоксабан 60 мг	133/7035	0,89	141/7 036	0,75	0,94 (0,74–1,19)	0,60

Возможности по использованию новых антикоагулянтов у больных с ФП и КБС в рекомендательных документах

Учитывая нарастающий интерес к новым антикоагулянтам, эксперты, представляющие Европейскую ассоциацию по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association), в 2013 г. представили рекомендации по использованию новых антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий [5]. Данный документ допускает использование новых антикоагулянтов без дополнительного назначения антиагреганта у больных с ФП и стабильной КБС в качестве альтернативы антагонистам витамина К без каких-либо предпочтений. Учитывая небольшое увеличение риска ИМ, только в случае выбора дабигатрана рекомендуется использовать его в меньшей из двух изученных доз (110 мг 2 раза) и сочетать его с приемом аспирина (или клопидогрела при непереносимости аспирина). Подчеркивается, что это сочетание оправданно у больных с особенно высоким риском атеротромботических событий и низким риском кровотечения.

Заключение

Несмотря на частое сочетание ФП и КБС, к 2014 г. нет полной ясности с оптимальной схемой использования антитромботических

средств в этой клинической ситуации. У больных с ОКС и ФП пока приходится какое-то время сочетать аспирин, клопидогрел и варфарин, а при высоком риске кровотечений использовать сочетание аспирина и клопидогрела, отказавшись от варфарина. В случае коронарного стентирования у больных с ФП есть предварительные данные, указывающие на возможность успешного отказа от аспирина, применяя сочетание варфарина и клопидогрела. У больных с ФП и стабильной КБС (без недавнего стентирования) достаточным считается использование одного варфарина. В случае принятия решения об использовании одного из новых антикоагулянтов в этой ситуации их применение, очевидно, следует сочетать с использованием профилактической дозы аспирина. Убедительных оснований для предпочтительного использования у больных с ФП и КБС одного из новых антикоагулянтов нет, но данные сравнения частоты ИМ у больных, получавших один из новых антикоагулянтов и варфарин, позволяют скептически оценить потенциал дабигатрана и выделить ривароксабан как препарат с наиболее заметным снижающим влиянием на риск ИМ.

Литература

1. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002, 347: 969-974.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul, 33 (13): 1635-701.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G YH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 31, 19, 2369-2429, 2010.
4. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010, 121: 2067-2070.
5. Dewilde WJm, Oirbans T, Verheugt FWA, for the WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013, DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 62177-1.
6. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy in stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014, DOI: 10.1161/circulationaha.113.004834.
7. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *A Arch Intern Med*. 2012 Mar 12, 172 (5): 397-402.
8. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant Aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO). *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1, 100 (9): 1419-26.
9. Furugori T, Sugiyama N, Morishima Y, Shibano T. Anthrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 1076-1083.
10. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials. *BMJ* 2012, 2e001592.
11. Heidbuchel H, Verhemme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulations in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013), 15, 625-651.



ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ – НОВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются распространенной патологией с ежегодной частотой возникновения в общей популяции 1–2 случая на 1 000 человек [1, 2]. Основными препаратами для лечения эпизода ВТЭО являются антикоагулянты. Согласно современным рекомендациям [3, 4], стандартный подход к лечению предполагает использование парентеральных антикоагулянтов в течение 5–7 дней с последующим пероральным приемом антагонистов витамина К (АВК) не менее 3 мес. Среди АВК наиболее изученным и широко применяемым является варфарин. Несмотря на то что эффективность варфарина при различных заболеваниях убедительно доказана в многочисленных клинических исследованиях, длительная терапия варфарином, тем не менее, сопряжена с рядом сложностей, таких как необходимость подбора индивидуальной дозы, потребность в постоянном (не реже 1 раза в месяц) лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия [5]. Кроме того, существенное влияние на антикоагулянтный эффект оказывают генетические особенности пациентов, определяющие их индивидуальную чувствительность к варфарину.

Для преодоления указанных особенностей АВК в последние годы усилия многих фармацевтических компаний были направлены на создание новых пероральных антикоагу-

лянтов, отличающихся от варфарина по своим свойствам и механизму действия, что привело к появлению на российском фармацевтическом рынке трех препаратов – дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X), новые антикоагулянты избирательно воздействуют на каскад коагуляции и блокируют только один фактор свертывания крови. Так, дабигатрана этексилат является прямым ингибитором фактора IIa, а ривароксабан и апиксабан – прямыми ингибиторами фактора Xa. Кроме селективного механизма действия, данные препараты отличаются от варфарина тем, что назначаются в фиксированных дозах, не требуют регулярного лабораторного контроля и не взаимодействуют с пищей, а их взаимодействия с лекарствами ограничены несколькими препаратами (*табл. 1*). Поэтому использование новых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике представляется более удобным и менее обременительным как для врачей, так и для пациентов. В данной статье будут рассмотрены возможности использования одного из этих препаратов – дабигатрана этексилата – для лечения больных ВТЭО.

Дабигатрана этексилат (далее для удобства будем называть его дабигатран) – новый пероральный антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина, являющийся низкомолекулярным предшественником активной формы дабига-

трана, не обладающим фармакологической активностью. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12-17 ч и выводится из организма почками [6]. Поскольку в процессе каскада коагуляции тромбин превращает фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный и фибрин-связанный тромбин, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. В экспериментальных исследованиях на различных моделях тромбоза *in vivo* и *ex vivo* были подтверждены антитромботическое действие и антикоагулянтная активность дабигатрана после внутривенного введения и дабигатрана этексилата – после приема внутрь. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Показано, что дабигатран удлиняет активированное частичное тромбопластиновое время,

экариновое время свертывания и тромбиновое время. Важно отметить, что, в отличие от варфарина, дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются с участием ферментов системы цитохрома P450.

Ранее выполненные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дабигатрана для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Так, исследование RE-MODEL [7, 8] показало, что эффективность и безопасность дабигатрана, назначаемого для профилактики ВТЭО у больных после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, сопоставимы с таковыми эноксапарина. В исследовании RE-LY [9] было установлено, что в сравнении с варфарином для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий дабигатран в дозе 110 мг дважды в день является более безопасным при сопоставимой эффективности, а в дозе 150 мг дважды в день – более эффективным при одинаковой безопасности. После успешных результатов RE-MODEL

Таблица 1.

Фармакология варфарина и новых пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	II, VII, IX, X (витамин-К-зависимые)	IIa	Ха	Ха
Кратность приема	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Доза	Индивидуальная	150 мг x 2 раза в день 110 мг x 2 раза в день	20 мг x 1 раз в день 15 мг x 1 раз в день при ХПН	5 мг x 2 раза в день 2,5 мг x 1 раз в день для ВР
Максимальный эффект	3–5 дней	1 ч	2,5–4 ч	3 ч
Период полувыведения	40 ч	12-14 ч	7–11 ч	12 ч
Выведение почками (%)	0	80	35	25
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищевыми продуктами	Ингибиторы Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)
Необходимость лабораторного контроля	Да	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витамин К ₁ (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет

и RE-LY были изучены возможности применения дабигатрана и для лечения больных ВТЭО. В 2009 г. опубликованы результаты исследования RE-COVER [10], выполненного у больных ВТЭО, целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности 6-месячной терапии дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением варфарином.

Исследование RE-COVER было многоцентровым, рандомизированным, двойным-слепым. В нем приняли участие пациенты из 228 медицинских центров в 29 странах. Включали больных старше 18 лет с острым, симптомным, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ нижних конечностей (с проксимальной локализацией тромбов) и/или ТЭЛА и планируемой продолжительностью лечения антикоагулянтами в течение 6 мес. Диагноз ТГВ нижних конечностей подтверждали при помощи компрессионной ультрасонографии или флебографии. Для верификации диагноза ТЭЛА проводили вентиляционно-перфузионную скintiграфию легких, ангиопульмонографию или спиральную компьютерную томографию с контрастированием легочных артерий.

Критериями исключения являлись продолжительность симптомов ВТЭО более 14 дней; эпизод ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или необходимостью проведения тромболитической терапии; наличие других показаний для терапии варфарином; недавний острый коронарный синдром; высокий риск кровотечений; заболевания печени с повышением в крови уровня печеночных ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес.; наличие противопоказаний для назначения гепарина или рентгенконтрастного вещества; беременность или неадекватная контрацепция у женщин; необходимость длительной анти тромботической терапии (допускалось применение ацетилсалициловой кислоты до 100 мг/сут).

Больных рандомизировали в группы стандартной терапии и дабигатрана в соотношении 1:1. Все пациенты получили парентеральные антикоагулянты (нефракционированный гепарин внутривенно, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс подкожно), лечение которыми начинали до рандомизации. Прием варфарина начинали в день рандомизации. Дозы препарата подбирали таким образом, чтобы поддерживать значения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0). Терапию парентеральными антикоагулянтами прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух дней подряд, но не ранее, чем через 5 дней от начала лечения. Дабигатран назначали в фиксированных дозах (150 мг 2 раза в день). Первую дозу дабигатрана пациенты получили за 2 ч до последней инъекции парентеральных антикоагулянтов или в момент прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина. Сразу после начала приема дабигатрана введение парентеральных антикоагулянтов прекращали. Продолжительность терапии дабигатраном или варфарином составляла 6 мес.

Первичной конечной точкой эффективности были рецидивы ВТЭО и связанная с ними смертность. В качестве вторичных конечных точек рассматривали симптомные рецидивы ТГВ, симптомные нефатальные рецидивы ТЭЛА, смерть вследствие ВТЭО и от любых причин. Первичной конечной точкой безопасности считали геморрагические осложнения, среди которых выделяли большие и клинически значимые малые кровотечения. Критерии больших и малых кровотечений соответствовали описанным ранее [11]. Также учитывали случаи возникновения острого коронарного синдрома.

С апреля 2006 г. по ноябрь 2008 г. в исследование рандомизировали 2564 пациента, 78,5% из них были жителями Европы или Северной Америки. По разным причинам исключили 7 больных из группы дабигатрана и 18 из группы варфарина. В итоге в группу дабигатрана

включили 1 274 пациента, а в группу варфарина – 1 265. Один пациент, рандомизированный в группу дабигатрана, по ошибке принимал варфарин в течение всего исследования; при проведении анализа безопасности данного больного рассматривали в составе группы варфарина. Основные характеристики обследованных представлены в *таблице 2*.

Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в среднем составила 9 дней в обеих группах (*табл. 2*). В группе варфарина у каждого пациента в течение 6 мес. было выполнено примерно 16 измерений МНО. Значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, варьируя от 53% в первый месяц лечения до 66% в последний месяц. В целом значения МНО не достигали терапевтического диапазо-

на 21% времени и превышали его 19% времени. Лечение антикоагулянтами было досрочно прекращено у 204 пациентов (16,0%) в группе дабигатрана и у 183 (14,5%) в группе варфарина. Период наблюдения для оценки эффективности лечения оказался короче 6 мес. у 101 больного (7,9%) в группе дабигатрана и у 97 (7,7%) в группе варфарина.

В сравнении с варфарином 6-месячная терапия дабигатраном оказалась не менее эффективна в отношении профилактики рецидивов ВТЭО (*табл. 3*). Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,1% в группе варфарина (относительный риск (ОР) 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65–1,84) (*рис. 1*).

Частота больших кровотечений в группе дабигатрана оказалась чуть ниже, чем в группе

Таблица 2.

Основные характеристики пациентов в исследовании RE-COVER

Характеристики	Дабигатран n = 1273	Варфарин n = 1266	P
Возраст, годы (M ± SD)	55,0 ± 15,8	54,4 ± 16,2	0,42
Женский пол, n (%)	535 (42,0%)	520 (41,1%)	0,66
Этническая принадлежность, n (%):			
Европеоиды	1 212 (95,2%)	1 195 (94,4%)	0,14
Негроиды	36 (2,8%)	31 (2,4%)	
Монголоиды	25 (2,0%)	40 (3,2%)	
Масса тела, кг (M ± SD)	85,5 ± 19,2	84,2 ± 18,3	0,10
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	28,9 ± 5,7	28,4 ± 5,5	0,03
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	105,8 ± 40,7	104,4 ± 39,9	0,40
Диагноз, n (%):			
Изолированный ТГВ	880 (69,1%)	869 (68,6%)	0,96
Изолированная ТЭЛА	270 (21,2%)	271 (21,4%)	
ТГВ + ТЭЛА	121 (9,5%)	124 (9,8%)	
Диагноз ВТЭО не подтвердился	2 (0,2%)	2 (0,2%)	
Злокачественные новообразования, n (%)	64 (5,0%)	57 (4,5%)	0,60
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	327 (25,7%)	322 (25,4%)	0,92
Парентеральные антикоагулянты:			
До рандомизации, дни*	3 (2–4)	3 (2–4)	
После рандомизации, дни*	6 (5–8)	6 (5–8)	
Нефракционированный гепарин, n (%)	144 (11,3%)	164 (13,0%)	
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1 138 (89,4%)	1 148 (90,7%)	
Фондапаринукс, n (%)	50 (3,9%)	36 (2,8%)	

* Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

ТГВ – тромбоз глубоких вен.

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения.

варфарина, и составила 1,6% и 1,9% соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,45–1,48) (рис. 2). В группе дабигатрана кровотечения возникли в желудочно-кишечном (9 случаев) и мочеполовом (5 случаев) трактах, в полостях суставов (1 случай), в скелетных мышцах (1 случай) или имели другую локализацию (6 случаев). В группе варфарина кровотечения наблюдали в мочеполовом (6 случаев) и желудочно-кишечном (5 случаев) трактах, в полостях суставов (4 случая),

в скелетных мышцах (3 случая), у 3 больных возникло внутрискелетное кровоизлияние и у 4 кровотечения имели иную локализацию. У некоторых пациентов были повторные геморрагические эпизоды. Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 5,6% в группе дабигатрана и 8,8% в группе варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,84; $p = 0,002$). Различий по локализации кровотечений между группами не было, за исключением

того, что в группе дабигатрана обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений (табл. 3). Частота любых кровотечений также оказалась ниже в группе дабигатрана – 16,1% против 21,9% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85), поэтому в целом 6-месячная терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29%.

Нужно отметить, что количество пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию в связи с развитием побочных эффектов, было выше в группе дабигатрана – 9,0% против 6,8% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,01–1,76; $p = 0,05$). В группе дабигатрана чаще возникали диспепсические расстройства – 2,9% против 0,6% ($p < 0,001$).

Количество умерших, а также больных с острым коронарным синдромом и повышением уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы было примерно одинаковым в обеих группах (табл. 4). Сочетанное повышение уровней



Таблица 3.

Первичные и вторичные конечные точки в исследовании RE-COVER

Исходы	Дабагатран n = 1274	Варфарин n = 1265	ОР (95% ДИ)
Анализ эффективности			
Первичная конечная точка (рецидив ВТЭО или связанная с ним смертность), n (%):			
В период исследования	30 (2,4%)	27 (2,1%)	1,10 (0,65–1,84)
В период исследования + 30 дней после	34 (2,7%)	32 (2,5%)	1,05 (0,65–1,70)
Вторичные конечные точки, n (%):			
Симптомный ТГВ	16 (1,3%)	18 (1,4%)	0,87 (0,44–1,71)
Симптомная нефатальная ТЭЛА	13 (1,0%)	7 (0,6%)	1,85 (0,74–4,64)
Смерть вследствие ВТЭО	1 (0,1%)	3 (0,2%)	0,33 (0,03–3,15)
Смерть от любых причин	21 (1,6%)	21 (1,7%)	0,98 (0,53–1,79)
Анализ безопасности			
Большое кровотечение, n (%):	20 (1,6%)	24 (1,9%)	
Фатальное, n	1	1	
Жизнеугрожающее, n:	1	9	
Внутричерепное	0	3	0,82 (0,45–1,48)
Гемартроз	1	5	
Легочное	0	1	
Потребность в гемотрансфузии, n (%)	20 (1,6%)	18 (1,4%)	
Большое или клинически значимое малое кровотечение, n (%)	71 (5,6%)	111 (8,8%)	0,63 (0,47–0,84)
Любое кровотечение, n (%):	205 (16,1%)	277 (21,9%)	
Локализация, n:	0	3	
Внутричерепное	8	9	
Внутриглазное	4	1	
Ретроперитонеальное	8	27	0,71 (0,59–0,85)
Внутрисуставное или внутримышечное	53	35	
Желудочно-кишечное	53	95	
Урогенитальное	40	107	
Носовое	137	205	
Другое			

ТГВ – тромбоз глубоких вен/

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения.

ОР – относительный риск.

ДИ – доверительный интервал.

аланиновой аминотрансферазы (более чем в 3 раза от верхней границы нормы) и билирубина (более чем в 2 раза от верхней границы нормы) было отмечено у 2 больных в группе дабагатрана (у одного из них был рак поджелудочной железы, у другого – холангит) и у 4 человек в группе варфарина (у трех из них был рак поджелудочной железы и в одном случае – рак матки с метастазами в печень).

Таким образом, в исследовании RE-COVER, включившим пациентов с острым эпизодом

ТГВ и/или ТЭЛА, сравнили 6-месячную терапию дабагатраном (150 мг 2 раза в день) со стандартной терапией варфарином (МНО 2,0–3,0) после короткого курса парентеральных антикоагулянтов. При этом эффективность дабагатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭО была не хуже таковой варфарина, а риск кровотечений на фоне его приема оказался значительно ниже, чем в группе варфарина.

Эффективность дабагатрана для вторичной профилактики ВТЭО обусловлена тем, что

Таблица 4.

Неблагоприятные события и побочные эффекты антикоагулянтной терапии в исследовании RE-COVER

Событие	Дабигатран n = 1273	Варфарин n = 1266	p
Любое событие, n (%)	844 (66,3%)	856 (67,6%)	0,51
Серьезное событие, n (%)	165 (13,0%)	150 (11,8%)	0,43
Событие, послужившее причиной для отмены антикоагулянта, n (%)	115 (9,0%)	86 (6,8%)	0,05
Наиболее частые побочные эффекты, n (%):			
Головная боль	79 (6,2%)	88 (7,0%)	0,50
Боль в конечностях	64 (5,0%)	71 (5,6%)	0,57
Тошнота	49 (3,8%)	58 (4,6%)	0,41
Диарея	57 (4,5%)	38 (3,0%)	0,06
Назофарингит	50 (3,9%)	54 (4,3%)	0,74
Одышка	41 (3,2%)	53 (4,2%)	0,24
Боль в спине	46 (3,6%)	50 (3,9%)	0,73
Артралгия	48 (3,8%)	33 (2,6%)	0,12
Периферические отеки	43 (3,4%)	48 (3,8%)	0,65
Диспепсия	39 (3,1%)	9 (0,7%)	<0,001
Острый коронарный синдром, n (%):			
Любой	5 (0,4%)	3 (0,2%)	0,73
Инфаркт миокарда	4 (0,3%)	2 (0,2%)	0,69
Функциональное состояние печени, n/N (%):			
АСТ > 3 ВГН	38/1220 (3,1%)	25/1199 (2,1%)	0,14
АЛТ > 3 ВГН	42/1220 (3,4%)	46/1199 (3,8%)	0,68
АЛТ > 3 ВГН + билирубин > 2 ВГН	2/1055 (0,2%)	4/1106 (0,4%)	0,69

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

он ингибирует как свободный, так и связанный с фибриновым сгустком тромбин, прерывая таким образом каскад коагуляции и препятствуя образованию и распространению тромба [12]. Кроме того, в отличие от варфарина, дабигатран действует значительно быстрее, его максимальный антикоагулянтный эффект достигается уже через 1 ч после приема внутрь. Сравнивая эффективность двух препаратов, важно отметить, что терапия варфарином в исследовании RE-COVER была достаточно адекватной, поскольку значения МНО находились в границах терапевтического диапазона 60% времени, что, по мнению исследователей, является вполне приемлемым показателем, характеризует качество достигнутой антикоагуляции как хорошее и соответствует результатам других исследований [13].

Частота больших кровотечений в группе дабигатрана оказалась немного ниже, чем

в группе варфарина (1,6% и 1,9% соответственно). Полученные результаты оказались сопоставимы с данными исследования RE-LY [9], в котором сравнили терапию дабигатраном и варфарином у больных с фибрилляцией предсердий. В этом исследовании частота больших кровотечений у пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг дважды в день, также оказалась ниже, чем у больных, леченных варфарином. Кроме того, в обоих исследованиях суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений была меньше у больных, получавших дабигатран. Поскольку частота любых кровотечений также была ниже в группе дабигатрана, то в целом 6-месячная терапия дабигатраном оказалась более безопасной и ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29%.

Первым из новых пероральных антикоагулянтов, изученных у больных ВТЭО, был прямой ингибитор тромбина ксимелагатран. Ранее выполненные исследования продемонстрировали эффективность ксимелагатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭО, сопоставимую с таковой варфарина, при одинаковой частоте больших кровотечений [14]. Однако при длительном применении ксимелагатран оказался гепатотоксичным и по этой причине был запрещен к использованию и снят с производства [15]. Дабигатран так же, как и ксимелагатран, является прямым ингибитором тромбина, однако он не обнаружил признаков гепатотоксичности при длительной терапии не только в исследовании RE-COVER, но и в некоторых других [8, 9, 16]. Диспепсические расстройства, которые наблюдали у 3% больных в группе дабигатрана, были единственными побочными эффектами, которые встречались значительно чаще, чем в группе варфарина. Механизм возникновения диспепсических расстройств у пациентов, получающих дабигатран, в настоящее время неизвестен, однако ряд экспертов полагает, что причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в гранулах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

Исследование RE-COVER имело определенные ограничения. Так, оно было выполнено у относительно молодых пациентов (средний возраст составил 55 лет) с сохранной функцией почек (более чем у 90% больных клиренс креатинина превышал 50 мл/мин). Кроме того, 95% обследованных являлись представителями европеоидной расы. Поэтому необходимы дополнительные исследования с участием пациентов, основные особенности которых не были учтены в исследовании RE-COVER.

Несмотря на то что для дабигатрана характерно быстрое начало действия, первую дозу препарата пациенты получили только после начального курса парентеральных антикоагулянтов, длительность которого составила в среднем 9 дней. Решение начинать лечение

с парентеральных антикоагулянтов в группе дабигатрана было принято исследователями по той причине, что в уже упоминавшейся нами работе [14] монотерапия ксимелагатраном острого эпизода ВТЭО привела к более высокой частоте ранних рецидивов ВТЭО по сравнению со стандартной терапией эноксапарином и варфарином. Поэтому в настоящее время пока нет оснований для монотерапии дабигатраном у больных с острым эпизодом ВТЭО.

Возможности других пероральных антикоагулянтов – ривароксабана и апиксабана – в лечении больных ВТЭО были оценены в недавно выполненных исследованиях. Так, в исследованиях EINSTEIN-DVT [17] и EINSTEIN-PE [18], выполненных у больных с острым эпизодом ТГВ и ТЭЛА соответственно, терапию ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день) сравнили со стандартной терапией эноксапарином и АВК, а в исследовании AMPLIFY [19] у больных с острым эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА лечение апиксабаном (10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, далее 5 мг 2 раза в день) также сравнили с терапией эноксапарином и АВК. При этом результаты всех трех работ оказались вполне сопоставимы с данными RE-COVER, но, в отличие от исследования RE-COVER, ривароксабан и апиксабан продемонстрировали свою эффективность у больных с острым эпизодом ВТЭО в качестве монотерапии (без использования пероральных антикоагулянтов). Однако, поскольку среди всех пероральных антикоагулянтов дабигатран реализует антикоагулянтный эффект максимально быстро, можно предположить, что возможности его использования в качестве монотерапии в остром периоде ВТЭО станут предметом дальнейших исследований.

Таким образом, учитывая, что в нашей стране дабигатран уже одобрен для лечения больных с острым эпизодом ВТЭО, его назначение в дозе 150 мг 2 раза в день может быть альтернативой стандартному лечению варфарином.

Литература

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb. Haemost.*, 2000, 83: 657-660.
2. Spencer FA, Emery C, Lessard D et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J. Gen. Intern. Med.*, 2006, 21: 722-727.
3. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest*, 2008, 133 (Suppl.): 454S-545S.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. *Флебология*, 2010, 4 (1): 4-37.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest*, 2008, 133 (Suppl.): 160S-198S.
6. Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*, 2008, 28: 1354-1373.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5: 2178-2185.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007, 370: 949-956.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1139-1151.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 2342-2352.
11. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3: 692-694.
12. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2009, 86: 139-146.
13. Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6: 1647-1654.
14. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*, 2005, 293: 681-689.
15. Schulman S, Wablander K, Lundstrom T et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349: 1713-1721.
16. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am. J. Cardiol.*, 2007, 100: 1419-1426.
17. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363: 2499-2510.
18. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366: 1287-1297.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 799-808.



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР ПАЦИЕНТА С ОКС, ВЫЗВАННЫМ ТРОМБОЗОМ РАНЕЕ УСТАНОВЛЕННОГО СТЕНТА

Проф. Е.П.Панченко

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Б-й Е., 56 лет, поступил 18 июня 2011 года

- Жалобы при поступлении на учащение приступов стенокардии, снижение толерантности к физической нагрузке в течение предшествующих 10 дней
- Затяжной приступ стенокардии (более 30 минут) возник при ходьбе в день накануне поступления, прошёл самостоятельно после остановки, также был приступ в покое утром в день поступления (около 10 минут)

Анамнез

- С 40 лет артериальная гипертония (max 160/100 мм Нг)
- Знает, что ХС повышен более 10 лет
- Нарушение толерантности к глюкозе в течение 3-х лет
- 15 лет клиника перемежающейся хромоты, БДХ=250 метров
- Декабрь 2005 г без предшествующей стенокардии – ИМ нижней локализации
- Стенокардия появилась сразу после ИМ, была стабильной в виде редких приступов при нагрузках, которые были ограничены наличием ПХ.
- Принимал аспирин, статины, бета-блокаторы
- 3,5 месяца назад (5 марта 2011 года) КАГ: окклюзия ПКА, ОА > 80%, два субтотальных стеноза в ПНА → установлены 2 «покрытых» стента в ПНА (по витальным показаниям)

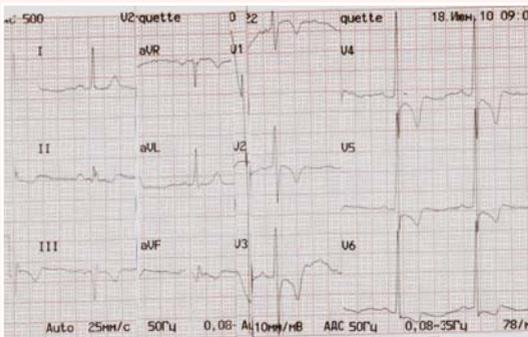
Терапия при выписке в марте 2011 года

- Клопидогрел 150 мг на 2 месяца → с мая по 75 мг в сутки
 - АСК 150 мг/сутки
 - Метопролол 50 мг/сутки
 - Периндоприл 2,5 мг/сутки
 - Розувастатин 10 мг/сутки
- ◆ Назначенные препараты принимал регулярно
 - ◆ Три месяца стенокардия не беспокоила
 - ◆ Стенокардия возобновилась за 10 дней до поступления, накануне поступления был 30-минутный приступ стенокардии
 - ◆ **18 июня 2011 года поступил в ФГБУ РКНПК для КАГ**

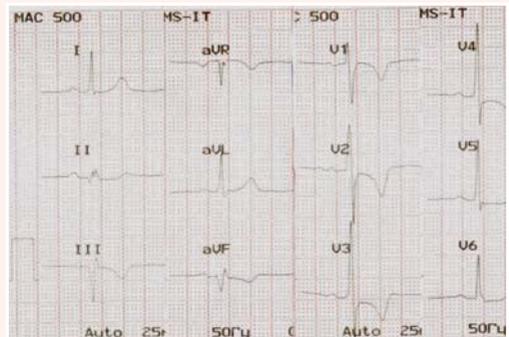
Терапия при выписке в марте 2011 года

- Клопидогрел 150 мг на 2 месяца → с мая по 75 мг в сутки
 - АСК 150 мг/сутки
 - Метопролол 50 мг/сутки
 - Периндоприл 2,5 мг/сутки
 - Розувастатин 10 мг/сутки
- ◆ Назначенные препараты принимал регулярно
 - ◆ Три месяца стенокардия не беспокоила
 - ◆ Стенокардия возобновилась за 10 дней до поступления, накануне поступления был 30-минутный приступ стенокардии
 - ◆ **18 июня 2011 года поступил в ФГБУ РКНПК для КАГ**

ЭКГ 18 июня 2011 года



Время 09.02



Время 12.00

18 июня 2011 года Тропонин – не повышен

На представленных ЭКГ видны колебания конечной части желудочкового комплекса в грудных отведениях

Оценка риска по шкале TIMI

(суммарный риск ССС, ИМ, срочного ЧКВ/АКШ за 14 дней)

Фактор риска	Баллы
Возраст старше 65 лет	1
\downarrow ST $\geq 0,5$ мм	1
Наличие ≥ 3 ФР ИБС (ХС, АГ, СД, курение)	1
Прием АСК в предшествующие 7 дней	1
≥ 2 приступов стенокардии за 24 часа	1
Стенозы в КА более 50%	1
Повышение МВ-КФК/Тп	1
Итого	5 баллов



Пациент имеет высокий риск, по шкале риска TIMI число факторов риска равно 5. Это значит, что 26 из 100 подобных больных умрут или перенесут инфаркт миокарда или будут подвергнуты срочной реваскуляризации на симптом связанной артерии в ближайшие две недели.

Почему больному показано проведение срочной КАГ и ЧКВ? Немедленное ЧКВ улучшает исходы у больных с ОКС без ↑ST

Метаанализ (FRISC-2, ICTUS, RITA-3) Fox et al., JACC, 2010;55:2435–45.

- 5 лет наблюдения
- Выявлены независимые факторы риска ССС и ИМ:
Возраст, СД, ИМ в анамнезе, ↓ST, АГ, 35 кг/м² < ИМТ < 25 кг/м², стратегия лечения

	Абсолютное ↓ ССС+ИМ при <u>срочном ЧКВ</u> vs планового ЧКВ	
	Низкий – средний риск	Высокий риск
Больные ОКС без ↑ST	2,0-3,8%	11,1%

Метаанализ, проведенный Fox et al., 2010, объединил три исследования FRISC-2, ICTUS, RITA-3, в которые включались пациенты с острым коронарным синдромом без подъема ST, подвергаемые чрескожным коронарным вмешательствам. У больных высокого риска немедленное проведение ЧКВ на 11% снижало частоту смерти и ИМ по сравнению с плановым.

Нужны ли больному антикоагулянты и как выбрать оптимальный?

Одобрённые антикоагулянты для лечения больных с ОКС без ↑ST

1. Бивалирудин
2. НФГ
3. Эноксапарин
4. Фондапаринукс

Что следует учитывать при выборе антикоагулянта у больного ОКС

1. Функция почек
2. Быстрота выполнения КАГ
3. Вероятность введения блокаторов IIb/IIIa рецепторов во время КАГ
4. Риск кровотечения

Антикоагулянты при ОКС без подъема ST на ЭКГ (инвазивная стратегия-ЧКВ)

1. Не менять антикоагулянт (НФГ↔НМГ)
2. Прекращать введение антикоагулянта после успешного ЧКВ
3. Выбор антикоагулянта на основе стратификации риска больного и с учетом риска кровотечений

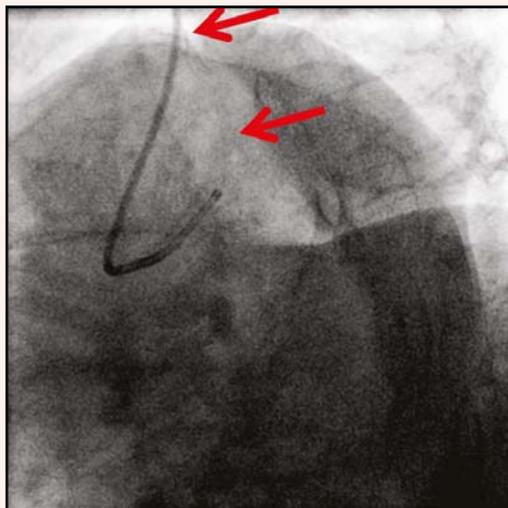
European Society of Cardiology. Guidelines on myocardial revascularization

ESK GUIDELINES The European Society of Cardiology 2011

ОКС БЕЗ ↑ ST. АНТИКОАГУЛЯНТЫ	
<i>Антикоагулянты <u>рекомендованы всем</u> в добавление к антитромбоцитарному препарату</i>	I A
<i><u>Выбор антикоагулянта осуществляется на основе оценки риска ишемии и кровотечения у пациента и профиля эффективности и безопасности антикоагулянта</u></i>	I C
<i>В качестве антикоагулянта рекомендуется <u>Фондапаринукс 2,5 мг в сутки п/к</u>, так как у него наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности</i>	I A
<i>Если выбран <u>Фондапаринукс</u>, то во время ЧКВ дополнительно однократно ввести болюс НФГ (85 МЕ/кг под контролем АЧТВ или 60 МЕ/кг в случае одновременного введения ингибиторов Пь/Ша)</i>	I B
<i>Если недоступен <u>Фондапаринукс</u>, то в качестве антикоагулянта рекомендован <u>Эноксапарин 1 мг/кг п/к каждые 12 часов</u></i>	I B
<i>Если недоступны <u>Фондапаринукс</u> и <u>Эноксапарин</u>, то в качестве антикоагулянта рекомендован <u>НФГ (целевое АЧТВ 50–70 сек.)</u> или другие НМГ (в дозах с доказанной эффективностью)</i>	I C
<i>У больных, подвергаемых <u>срочной или ранней инвазивной стратегии Бивалирудин с временным введением Пь/Ша ингибиторов</u> может быть <u>альтернативой комбинации НФГ+Пь/Ша ингибиторы</u>, особенно у больных с высоким риском кровотечения</i>	I B
<i>При консервативной стратегии антикоагулянты следует продолжать до выписки из стационара</i>	I A
<i><u>Антикоагулянты</u> следует <u>прекратить после ЧКВ</u>, если у больного нет других показаний</i>	IIa C
<i>Переход с НМГ на НФГ и наоборот не рекомендуется</i>	III B

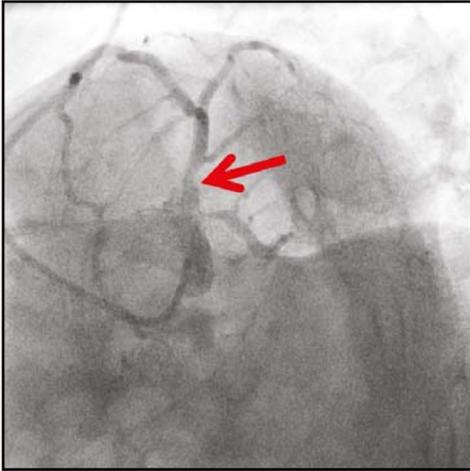
Лечение пациента в отделении

- Больному в отделении начали эноксапарин в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов
- Дали дополнительно 300 мг клопидогрела
- Доставили в ангиографическую лабораторию

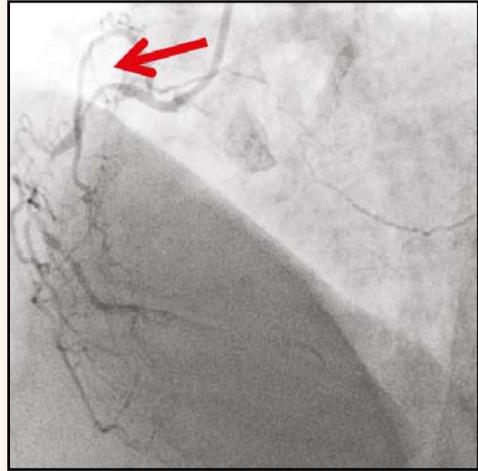


2 стента в ПНА
Установлен катетер в ЛКА.
Без введения контраста видны контуры двух стентов в ПНА.

Результаты КАГ больного Е., 58 лет 18 июня 2011 года



Тромбоз стента в ПНА



ПКА

При контрастировании ЛКА видны отчетливые признаки тромбоза стента в ПНА.
При контрастировании ПКА видна ее окклюзия

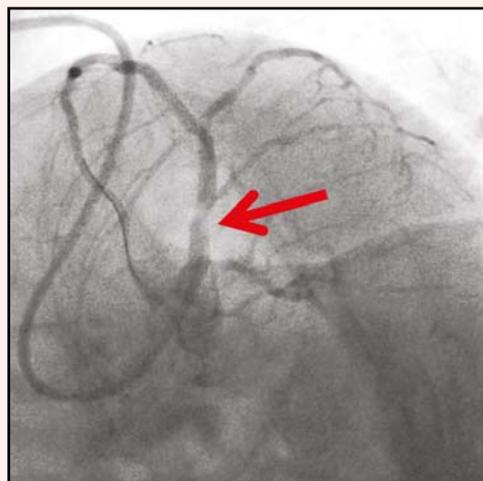
Учитывая обнаруженный при КАГ тромбоз стента во время ЧКВ, дополнительно

- ввели ингибитор IIb/IIIa тромбоцитов
- Монофрам (4 флакона по 2,5 мл, вес 88 кг)
- перед введением измерили АВС
- исходно АВС = 220 сек

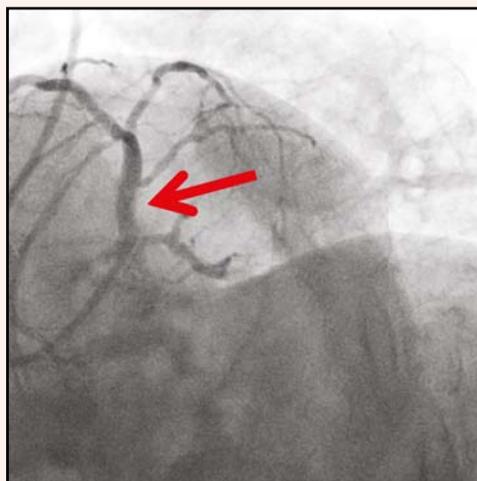
ESK GUIDELINES The European Society of Cardiology 2011

ОКС БЕЗ↑ ST. ПЬ/ША ИНГИБИТОРЫ		
<i>Выбор комбинации перорального антиагреганта с ПЬ/Ша ингибитором и антикоагулян- том основан на оценке риска ишемических событий и кровотечений</i>	I	C
Для больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, добавле- ние ПЬ/Ша ингибитора во время ЧКВ высокого риска (↑ Тп, внутрикоронарный тромб) рекомендуется только при низком риске кровотечений	I	B
<i>Возможность добавления эптифибатида или тирофибана к АСК до КАГ может быть рассмотрена у больных высокого риска, не получивших нагрузочную дозу P2Y12 ингибиторов</i>	IIa	C
<i>У больных высокого риска эптифибатид и тирофибан могут быть добавлены к двойной антитромбоцитарной терапии до КАГ, при условии сохраняющейся ишемии и низком риске кровотечений</i>	IIb	C
<i>В случае выбора инвазивной стратегии лечения рутинное введение ПЬ/Ша ингибиторов до КАГ не рекомендуется</i>	III	A
<i>У больных, лечащихся консервативно и получающих двойную антитромбоцитарную те- рапию, введение ПЬ/Ша ингибиторов не рекомендуется</i>	III	A

Тактика врачей полностью соответствовала последним рекомендациям по лечению боль- ных с ОКС, в которых сказано, что пациентам, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, ингибитор ПЬ/Ша вводится во время ЧКВ в случае обнаружения признаков внутрико- ронарного тромбоза.



Тромбоз стента в ПНА

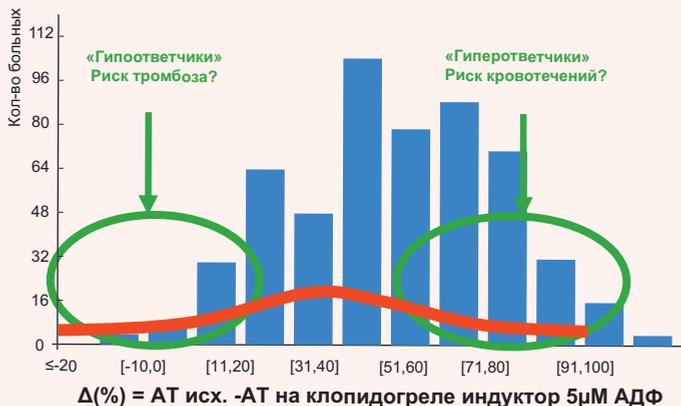


После ТБКА

На данном рисунки представлены данные коронарографии ЛКА до и после выполненной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики.

- Учитывая, что риск ретромбоза сохранялся, поддерживающую дозу клопидогрела увеличили до 150 мг и продолжили эноксапарин 1 мг/кг х 2 раза п/к живота
- Эноксапарин отменили на 3-й день после ТБКА
- Через два дня после отмены эноксапарина возобновились приступы стенокардии в покое
- Эноксапарин был возобновлен в прежней дозе
- Среди вероятных причин развившегося тромбоза стента решили исключить возможность сниженной чувствительности пациента к клопидогрелу

Больные различаются по степени снижения АТ после назначения клопидогрела

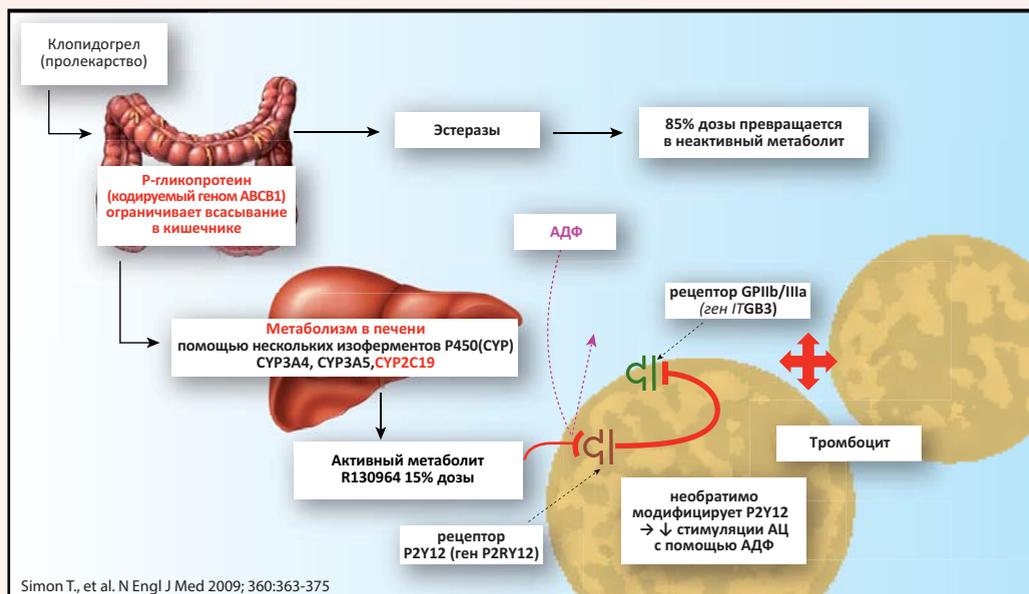


Adapted from: Serebruany V et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:246-51

Клопидогрел с успехом используется более 10 лет в лечении больных с ОКС и у подвергнутых ЧКВ. За это время многочисленные исследования показали, что больные по-разному реагируют на клопидогрел. Есть небольшая часть пациентов, у которых функция тромбоцитов подавляется в меньшей степени, чем у большинства.

От чего может зависеть вариабельность ответа тромбоцитов на клопидогрел?

Белки с известными генетическими полиморфизмами, влияющие на активность клопидогрела



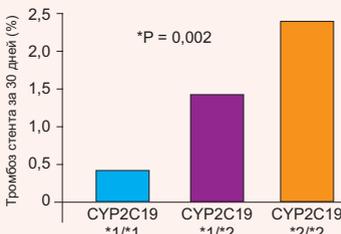
После попадания клопидогрела в желудок всасывается лишь 15% от поступившего вещества, а остальные 85% превращаются с помощью кишечных эстераз в неактивный метаболит. Клопидогрел является пролекарством, это значит, что он должен превратиться в печени в активный метаболит. Клопидогрел подвергается двум превращениям с помощью цитохромов семейства P450. Образующийся активный метаболит необратимо модифицирует P2Y12 рецептор тромбоцитов. Оказалось, что у европейцев в генах, контролирующих один из цитохромов семейства P450 (CYP2 C19), встречаются полиморфизмы, носительство которых снижает метаболизм клопидогрела, что в конечном итоге приводит к уменьшению образования активного метаболита, а следовательно и меньшему подавлению функции тромбоцитов.

Полиморфизмы гена P450C19, контролирующего метаболизм клопидогрела

<p>«Дикий (нормальный) генотип» CYP2C19*1/*1 (у 74% европейцев) Нормально функционирующие аллели</p>	<p>Полиморфизмы CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (~25%) т.н. основные аллели со сниженной функциональной активностью Ассоциируются: ■ со снижением активного метаболита клопидогрела ■ меньшим подавлением функции тромбоцитов ■ большей частотой тромботических исходов</p>	<p>Редко встречающиеся аллели со сниженным метаболизмом: ■ CYP2C19*4 ■ CYP2C19*5 ■ CYP2C19*6 ■ CYP2C19*7 ■ CYP2C19*8 Не имеют большого практического значения</p>
--	---	---

Большая часть европейцев имеет дикий генотип и нормально функционирующие аллели. Носительство полиморфизмов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 встречается примерно у 25% европейцев, это т.н. основные аллели со сниженной функциональной активностью. Носительство данных полиморфизмов ассоциируется со снижением образования активного метаболита клопидогрела, меньшим подавлением функции тромбоцитов и большей частотой тромботических исходов среди пациентов, принимающих клопидогрел. Известны и другие аллели, характеризующиеся сниженным метаболизмом, но они очень редко встречаются и не имеют большого практического значения.

Тромбозы стентов и варианты носительства CYP2 C19 у больных ОКС, получающих клопидогрел



D.Sibbing et al., EHJ 2009;30:916-922.



Вариант CYP2 C19	ОР (95%ДИ)	%
*1/*1 (дикий тип)	1	0,87%
*1/*2 (гетерозигота)	3,34 (1,84=5,93)	2,94%
*2/*2 (гомозигота)	4,68 (1,55-14,11)	4,87%

Hulot JS, et al. JACC, 2010;56:134-43

Несколько ретроспективных мета-анализов показали, что носительство гомозиготного полиморфизма CYP2C9*2/*2 ассоциируется с большей частотой тромбозов стентов.

ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты

ESK GUIDELINES The European Society of Cardiology 2011

American Heart Association. 2011 ACCF/AHA Focused Updates of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina / Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Circulation. 2011;123:2022-2060.)

- Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом (IIb B)
- Исследование функции тромбоцитов (IIb B) и генотипирование CYP2C19 (IIb C) у больных ОКС без ST /ЧКВ, получающих тиенопиридины, может быть выполнено, если это может повлиять на выбор лечения (IIb B)
- Эксперты, участвующие в написании современных рекомендаций по лечению больных с ОКС, не оставили этот факт без внимания и отметили, что генотипирование CYP2C19 у больных ОКС без ↑ST, подвергаемых ЧКВ и получающих тиенопиридины, может быть выполнено в отдельных случаях, если это может повлиять на выбор лечения.
- Учитывая обнаруженный тромбоз стента, который возник вопреки адекватному приему клопидогрела, было принято решение проверить чувствительность пациента к клопидогрелу путем генотипирования CYP2C19

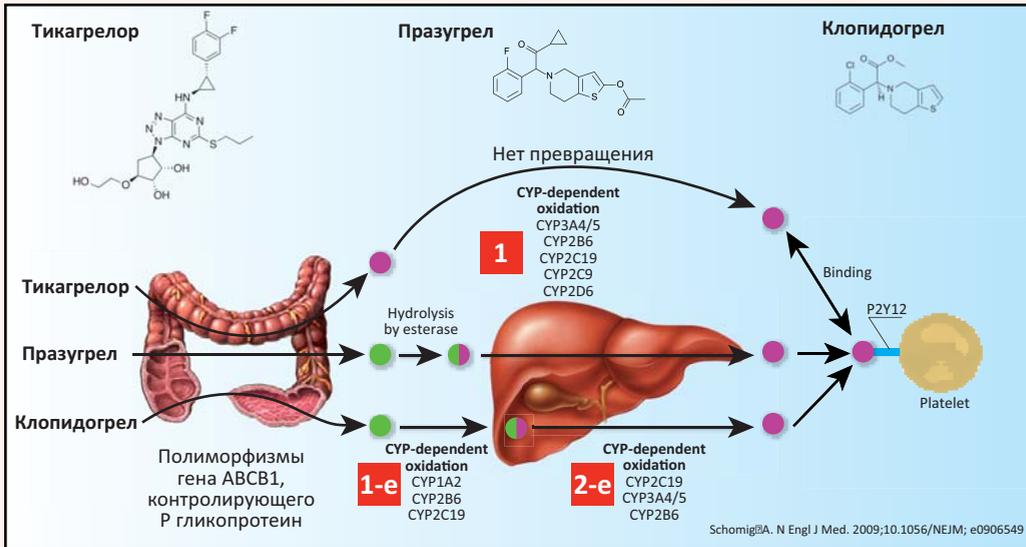
Фармакогенетика

Фармакогенетика антиагрегантных препаратов
Биоматериал: кровь с ЭДТА

Наименование исследования	Результат
ITGA2: 807 C>T (F224F) (Гликопротеин Ia (VLA-2) рецептор))	C/C
ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro) (Гликопротеин IIIa (GrIIIa), интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена))	T/T
CYP2C19: -806 C>T *17 (Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19)	C/C
ABCB1: 3435 C>T (ATP-binding cassette, sub-family B)	C/C
CYP2C19: 681 G>A *2 (P227P) (Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19)	CYP2C19*2/*2
CYP2C19: 636 G>A *3 (W212X) (Цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19)	G/G

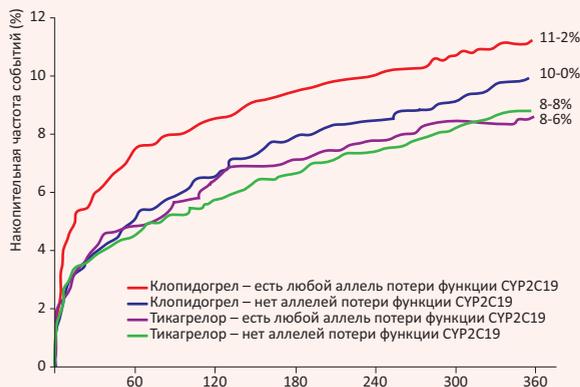
- Пациент оказался носителем CYP2C19*2/*2
- Результаты фармакогенетического исследования потребовали смены ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Клопидогрел заменили тикагрелором и продолжили АСК в дозе 100 мг

БЛОКАТОРЫ P₂Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ



Тикагрелор, в отличие от всех известных антиагрегантов, обладает обратимым действием на тромбоциты, он не является пролекарством и поэтому действует быстрее.

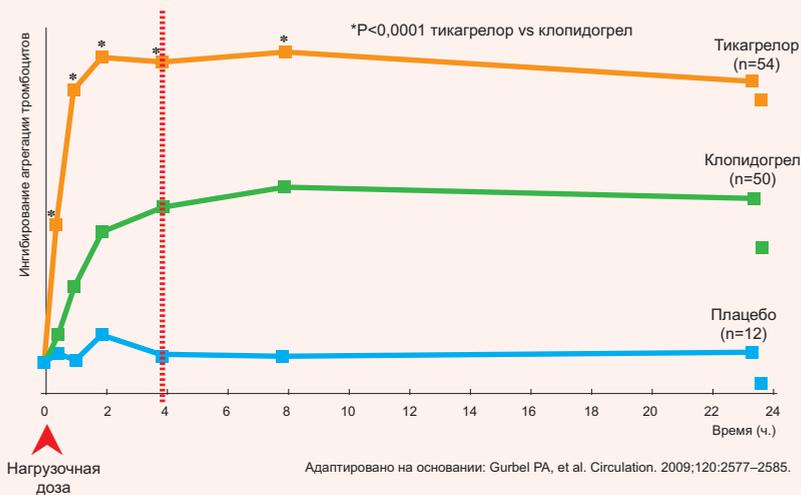
PLATO. Первичная конечная точка в зависимости от носительства аллелей CYP2C19



Lars Wallentin, Stefan James, Robert F Storey, Martin Armstrong, Bryan J Barratt, Jay Horrow, Steen Husted, Hugo Katus, P Gabriel Steg, Svati H Shah, Richard C Becker, for the PLATO investigators. Effects of CYP2 C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphism on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *www.thelancet.com* Published online August 29, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3.

Фармакогенетический субанализ подтвердил основные результаты исследования PLATO, а также зависимость исходов в группе клопидогрела от носительства медленно функционирующих аллелей CYP2 C19. Субанализ продемонстрировал, что носительство медленно функционирующих аллелей CYP2 C9 не влияет на исходы больных ОКС среди пациентов, получающих тикагрелор.

Ингибирование агрегации тромбоцитов: начало эффекта у больных стабильной ИБС



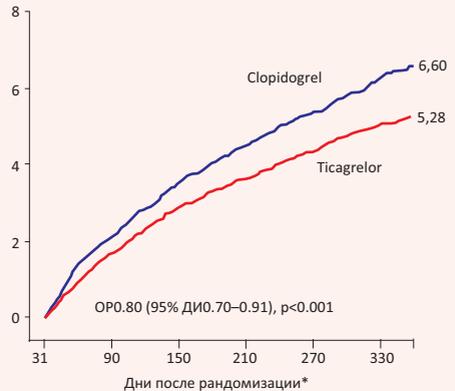
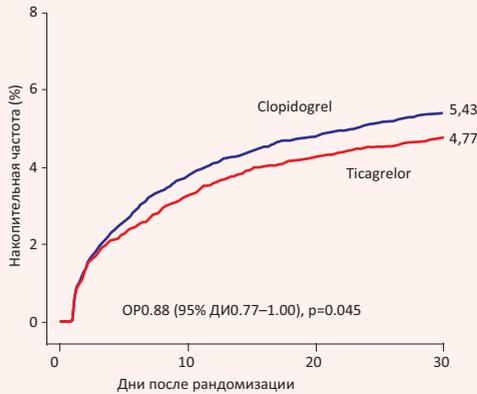
Тикагрелор, нагрузочная доза в 180 мг у пациентов со стабильным течением ИБС
Клопидогрел, нагрузочная доза в 600 мг у пациентов со стабильным течением ИБС

У больных стабильной стенокардией тикагрелор быстрее и сильнее, чем клопидогрел, подавляет функцию тромбоцитов.

- Клопидогрел заменили на тикагрелор 90 мг x 2 раза в день
- Эноксапарин отменили через 5 дней

Основания заменить клопидогрел на тикагрелор у больного ОКС без ↑ ST среднего и высокого риска, подвергнутого инвазивному лечению

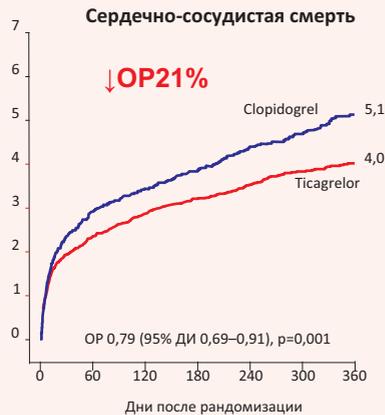
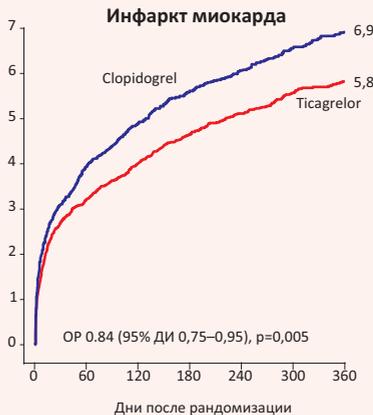
PLATO. Первичная конечная точка (ССС+ИМ+ИИ)



*Исключены больные, достигшие первичной конечной(.) в первые 30 дней

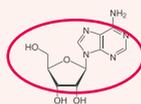
В исследовании PLATO, включавшем больных ОКС, которым изначально планировалась инвазивная стратегия лечения, тикагрелор превзошел клопидогрел в отношении снижения тройной конечной точки (ССС/ИМ/ИИ) уже начиная с первых дней лечения, и это преимущество сохранялось и имело тенденцию к увеличению на протяжении года.

PLATO. Вторичные конечные точки эффективности

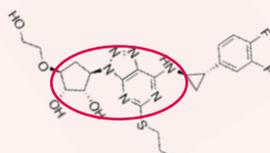


Тикагрелор имел преимущества и в отношении снижения частоты развития инфаркта миокарда, а также снижал ОР развития сердечно-сосудистой смерти на 21%. Тикагрелор – единственный антитромбоцитарный препарат, продемонстрировавший влияние на смерть от сердечно-сосудистых событий.

Сходство молекул аденозина и тикагрелора (научные спекуляции)



Аденозин



Тикагрелор

Длительная модуляция пуринорецепторов аденозином потенциально может

- улучшать сократимость,
- улучшать сосудистый тонус,
- защищать кардиомиоциты
- обладать антиаритмическим действием
- обладать противовоспалительным действием

Признаки перегрузки аденозином

- бронхоконстрикция → одышка
- асистолия, паузы
- тревога, панические атаки
- нарушение пуринового обмена → повышение креатинина, мочевой кислоты

Среди возможных потенциальных механизмов действия тикагрелора (помимо антитромбоцитарного механизма) обсуждается возможность воздействия на аденозиновый рецептор. Основаниями для подобных научных спекуляций послужила очевидная близость строения молекул аденозина и тикагрелора. В какой-то степени этим пытаются объяснить и известные побочные действия тикагрелора (одышку, брадикардию и метаболические расстройства в виде повышения креатинина и мочевой кислоты).

Тикагрелор усиливает физиологический ответ организма человека на введение аденозина

- У 40 добровольцев измеряли V коронарного кровотока после в/в возрастающих доз аденозина

	После приема 180 мг тикагрелора	После приема плацебо
<i>Скорость коронарного кровотока после в/в аденозина</i>	↑↑↑	↑
	<i>Чем больше концентрация тикагрелора, тем больше ↑ коронарный кровоток</i>	
<i>Подавление действия аденозина теофиллином</i>	+	+

Эффекты аденозина, усиливаются тикагрелором, а нивелируются теофиллином, т. е. тикагрелор действует и на аденозиновый рецептор

В пользу возможности тикагрелора воздействовать на аденозиновый рецептор свидетельствует исследование, проведенное на добровольцах, которым измеряли скорость коронарного кровотока в ответ на введение аденозина до и после приема тикагрелора. Были получены факты, свидетельствующие, что эффекты аденозина усиливаются тикагрелором, а нивелируются теофиллином, т. е. нельзя исключить воздействия тикагрелора на аденозиновый рецептор.

A. Wittfeld et al., JACC, 2013. <http://content.onlinejacc.org/101/17/2013>

ESK GUIDELINES The European Society of Cardiology 2011

ОКС без ↑ ST. Пероральные антиагреганты (2)		
<i>Тикагрелор (180+90 мг x 2 р/день) рекомендован <u>всем</u> больным <u>среднего и высокого риска</u> (↑тропонина) <u>независимо от стратегии лечения</u> и <u>предварительно</u> назначенного клопидогрела, в последнем случае клопидогрел <u>следует отменить</u>)</i>	<i>I</i>	<i>B</i>
<i>Празугрел (60+10 мг x 1 р/день) рекомендован для больных, не получивших P₂Y₁₂ ингибиторы (особенно у больных <u>СД</u>) <u>с известной коронарной анатомией</u> и <u>планируемым</u> ЧКВ, если нет высокого риска жизнеугрожающих <u>кровотечений</u> или <u>других противопоказаний</u>*</i>	<i>I</i>	<i>B</i>
<i>Клопидогрел (300+75 мг/день) рекомендован в случае, <u>если больной не может получить тикагрелор и празугрел</u></i>	<i>I</i>	<i>A</i>
<i>Нагрузочная доза клопидогрела в 600 мг (+ 300 мг перед ЧКВ после нагрузочной дозы 300 мг) рекомендована для больных, подвергаемых ЧКВ, в случаях, когда недоступен тикагрелор и празугрел</i>	<i>I</i>	<i>B</i>
<i>Поддерживающая доза клопидогрела в 150 мг может быть рассмотрена на протяжении первых 7 дней у больных, подвергнутых ЧКВ без высокого риска кровотечений</i>	<i>IIa</i>	<i>B</i>
<i>В рутинной практике увеличение поддерживающей дозы клопидогрела на основании изучения функции тромбоцитов не рекомендуется, но данный подход может быть использован в отдельных случаях</i>	<i>IIb</i>	<i>B</i>
<i>Генотипирование и исследование функции тромбоцитов может быть использовано в отдельных случаях при лечении клопидогрелом</i>	<i>IIb</i>	<i>B</i>

* В рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда, 2010 г. празугрел имеет уровень IIa, но там имеется в виду вся группа в целом, включая предварительно получивших клопидогрел и пациентов с неизвестной коронарной анатомией.

Известные преимущества тикагрелора позволили европейским экспертам поставить его на первое место в рекомендациях по лечению больных с ОКС.

American Heart Association. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. Circulation, December, 2011.

Антитромбоцитарные	Класс, уровень	Детали
<i>АСК</i>	<i>IB</i>	
<i>Ингибиторы P₂Y₁₂ рецепторов IA:</i>		
<i>Клопидогрел</i>	<i>IB</i>	■ <i>Нагрузочная доза – 600 мг</i>
<i>Празугрел 60 мг</i>	<i>IB</i>	■ <i>Противопоказан после ТИА/ИИ</i> ■ <i>Не рекомендован лицам >75 лет</i> ■ <i>Лицам с массой <60 кг ↓ дозу</i>
<i>Тикагрелор, 180 мг</i>	<i>IB</i>	■ <i>Двухразовый прием, важно обеспечить приверженность к лечению</i>

В рекомендациях США все три ингибитора P2Y12 рецепторов имеют одинаковую позицию в лечении больных ОКС.

8 июля 2011 года выписан на терапии

- Тикагрелор 90 мг x 2 раза в сутки на 12 месяцев
- АСК 150 мг/сутки
- Метопролол 50 мг/сутки
- Периндоприл 2,5 мг/сутки
- Розувастатин 10 мг/сутки (целевой ХСЛПНП 2,5 ммоль/л)

На протяжении 10 месяцев наблюдения стенокардия покоя не возобновлялась

- В мае 2012 года больному выполнена операция АКШ/МКШ
- В настоящее время принимает АСК 75 мг в сутки
- Продолжает прием статинов, иАПФ и бета-блокаторов
- Стенокардии пока нет

СЕГОДНЯ

ВЫ ДАРИТЕ

ЗАВТРА

Информация предназначена для медицинских работников. Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции.

AstraZeneca 

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз, 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1
Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98 BRI - 89 813 011-12/11/13

 **БРИЛИНТА**[®]
тикагрелор таблетки

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ ОККЛЮЗИРУЮЩЕГО УСТРОЙСТВА WATCHMAN DEVICE В УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Ю. Ф. Осмоловская, И. В. Жиров, Н. В. Романова,
В. В. Грамович, Е. В. Дзыбинская, С. Н. Терещенко

Фибрилляция предсердий (ФП) является в настоящее время наиболее распространенным нарушением ритма сердца. Ее частота в общей популяции 1,5–2% [3]. Согласно результатам Фремингемского исследования риск развития ФП у лиц старше 40 лет составляет 26% для мужчин и 23% для женщин. При анализе когорты пациентов без сердечной недостаточности, не переносивших в анамнезе инфаркт миокарда, риск развития ФП в течение жизни составил 16% [4]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет по меньшей мере удвоится. Данный вид аритмии ассоциируется с пятикратным увеличением риска инсульта и трехкратным увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [2, 3]. Тромбоэмболические осложнения (ТЭО), главным образом кардиоэмболический инсульт, ведут к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов с ФП. Абсолютный риск возникновения инсульта у больных с ФП в среднем составляет 3–4% в год, но может увеличиваться более чем в 20 раз в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний пациента [5, 6].

Профилактика тромбоэмболических осложнений является главной целью в лечении пациентов с ФП. Традиционный подход к решению данной проблемы – назначение постоянного приема антикоагулянтной терапии. Эффективность пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта доказана в крупных

рандомизированных исследованиях. Варфарин является наиболее распространенным антикоагулянтом непрямого действия. Метаанализ 29 рандомизированных исследований (n = 28044) по оценке терапии варфарином при ФП продемонстрировал снижение относительного риска инсульта на 64% (95% ДИ: 49–74%), общей смертности на 26% (95% ДИ: 3–43%) в сравнении с плацебо, а также снижение относительного риска инсульта на 39% (95% ДИ: 22–52%) по отношению к антиагрегантной терапии. Снижение абсолютного риска инсульта на фоне терапии варфарином по сравнению с плацебо составило 2,7% в год для первичной профилактики и 8,4% в год для вторичной профилактики [7].

Несмотря на высокую эффективность варфарина в отношении профилактики ТЭО, в вопросах практического применения препарата существует немало проблем. Основными недостатками варфарина являются необходимость частого контроля МНО, узкое терапевтическое окно (целевое значение МНО для пациентов с клапанной ФП – 2,0–3,0), медленное начало действия, требующее 3–6 дней для достижения терапевтического уровня, множественные лекарственные взаимодействия, необходимость соблюдения диеты с ограничением продуктов, богатых витамином К [8]. Главной опасностью для пациентов, принимающих варфарин, является развитие геморрагических осложнений, самым грозным из которых является геморрагический инсульт. Частота крупных кровоте-

ний на фоне терапии варфарином составляет около 2%, а фатальных – около 0,1% в год [9–11]. Жесткий контроль МНО в терапевтических пределах является условием безопасного и эффективного применения варфарина.

Препараты из группы новых пероральных антикоагулянтов по результатам крупных рандомизированных исследований III фазы показали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином в отношении профилактики ТЭО у больных неклапанной ФП. В связи с этим их использованию уделяется все большее внимание. В настоящее время одобрены к применению три препарата из группы НОАК: дабигатран (исследование RE-LY), ривароксабан (исследование ROCKET-AF) и апиксабан (исследования AVERROES, ARISTOTLE). Данная группа препаратов имеет определенные преимущества по отношению к варфарину, а именно: быстрое начало действия, предсказуемый терапевтический уровень, не требующий мониторинга, низкую вероятность взаимодействия с препаратами и пищей [12]. Основными недостатками НОАК являются отсутствие подтвержденного лабораторного маркера антикоагулянтного эффекта и антидота, в свете чего вопрос о ведении пациентов при возникновении геморрагических осложнений пока остается нерешенным [1]. Другой проблемой антитромботической терапии является приверженность пациентов к лечению. Пропуск приема пероральных антикоагулянтов ведет к снижению антикоагулянтного эффекта, а следовательно, к возрастанию риска кардиоэмболического инсульта.

Принимая во внимание то, что образование тромбов наиболее вероятно в гемодинамически неактивных участках, главным из которых является ушко левого предсердия, на протяжении последних 20 лет обсуждается вопрос об исключении ушка левого предсердия из системного кровотока с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в качестве альтернативы длительной антикоагулянтной терапии [2, 3]. По данным исследования ACUTE, в рамках которого пациентам

с ФП проводилась чреспищеводная эхокардиография, 88,2% выявленных тромбов были локализованы в ушке левого предсердия (УЛП) [13]. Существует два метода изоляции ушка левого предсердия: хирургический и чрескожный. Хирургическая аппликация УЛП не используется самостоятельно и, как правило, проводится в рамках больших оперативных вмешательств. В настоящее время для чрескожной изоляции УЛП предложены три устройства – PLAATO, Watchman Device, Amplatzer Cardiac Plug, различающиеся между собой как по структуре, так и по уровню доказательности. Доказательная база по эффективности и безопасности в настоящее время имеется только для Watchman Device. Устройство Watchman Device состоит из нитиноловой основы и имеет вид зонтика, который, раскрываясь, блокирует УЛП (рис. 1). Поверхность, обращенная в полость левого предсердия, имеет полимерное покрытие, на котором происходит эндотелизация устройства. Установка Watchman Device проводится под контролем чреспищеводной эхокардиографии и рентгенангиографии. Доставка устройства в УЛП осуществляется эндоваскулярным феморальным трансвенозным доступом с помощью специальной системы, которая проводится из нижней полой вены и правого предсердия в полость левого предсердия после пункции межпредсердной перегородки (рис. 2).

Результаты первого крупного рандомизированного исследования (PROTECT AF) по оценке эффективности и безопасности изоляции УЛП устройством Watchman Device в сравнении с антикоагулянтной терапией варфарином были опубликованы в 2009 г. В исследование включались пациенты с неклапанной ФП старше 18 лет, имеющие по крайней мере 1 балл по шкале CHADS₂ (XCH, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и более, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака). Пациенты, включенные в исследование (n = 707), были рандомизированы в соотношении 2 : 1 (устройство/контроль), в группе вмешательства выполнено 478 успешных им-

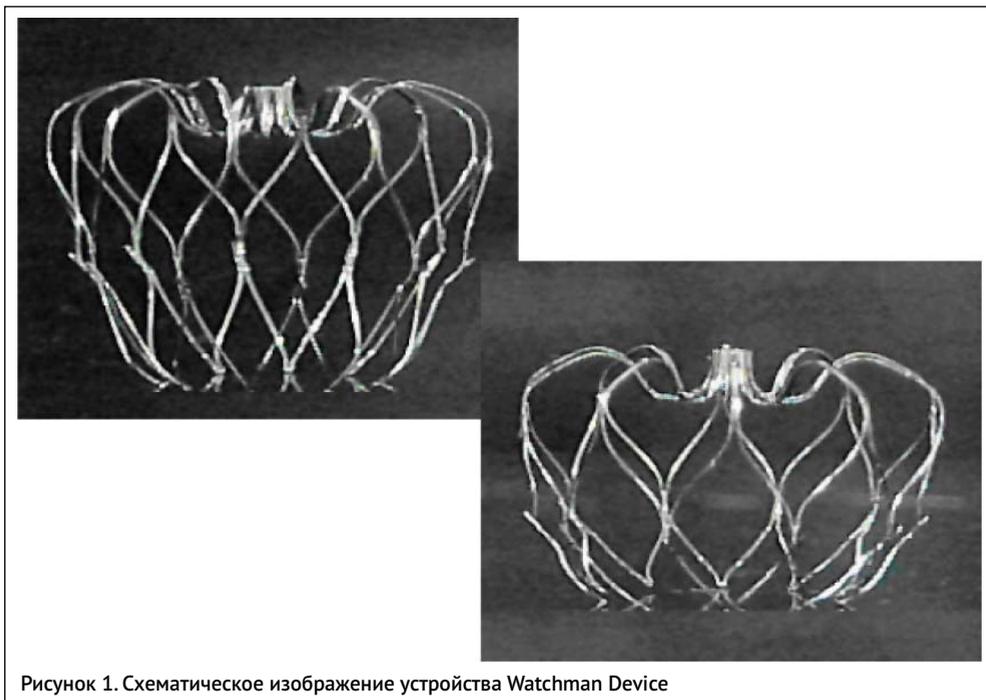


Рисунок 1. Схематическое изображение устройства Watchman Device

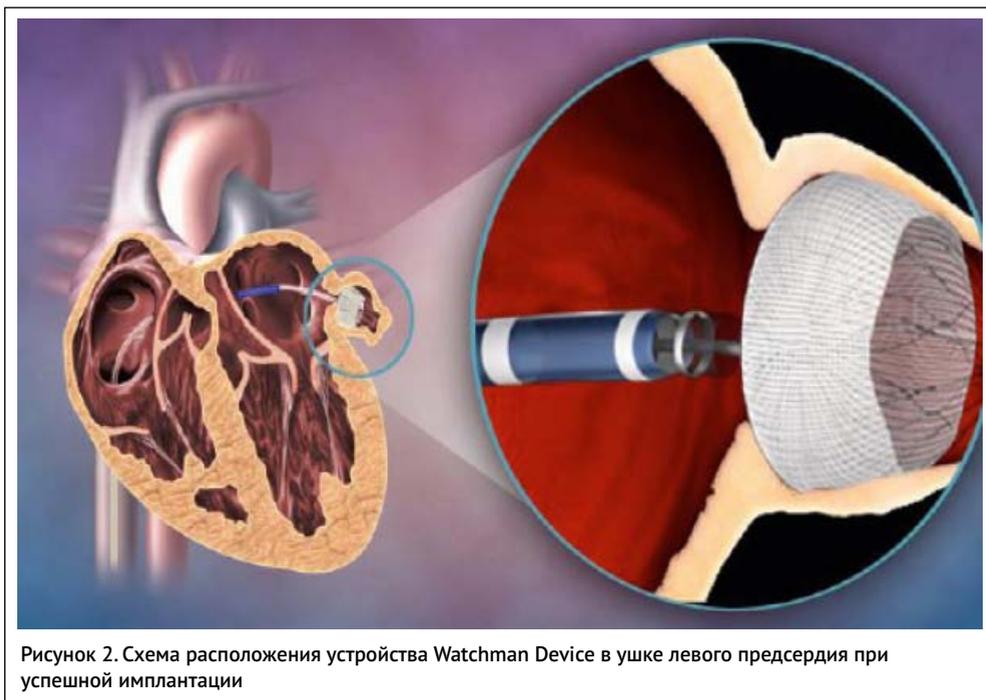


Рисунок 2. Схема расположения устройства Watchman Device в ушке левого предсердия при успешной имплантации

плантаций. После установки Watchman Device пациенты в течение 45 дней получали варфарин до завершения эндотелизации устройства, затем при отсутствии (по данным чреспищеводной эхокардиографии) потока более 5 мм по периметру устройства, признаков тромбообразования на его поверхности варфарин отменялся. Назначалась двойная антиагрегантная терапия (аспирин 81–325 мг, клопидогрел 75 мг) на 6 мес. Через 6 мес. клопидогрел отменяли, продолжалась монотерапия аспирином. Согласно результатам исследования, эндоваскулярная изоляция УЛП показала не меньшую эффективность в отношении предупреждения инсульта, сердечно-сосудистой смерти и системной эмболии по сравнению с варфарином (RR 0,62, 95% ДИ 0,35–1,25) [14].

В качестве комбинированной конечной точки для оценки безопасности WD были приняты осложнения, связанные с имплантацией устройства, и крупные кровотечения (интракраниальные кровотечения; гастроинтестинальные кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии). Несмотря на то что имплантация WD показала сопоставимую с терапией варфарином эффективность, риск осложнений в группе изоляции УЛП был значительно выше (RR 1,69, 95% ДИ 1,01–3,19) [14].

Наиболее значимыми осложнениями, связанными с процедурой имплантации WD, были перикардиальный выпот или тампонада перикарда, инсульт во время выполнения операции и эмболизация устройства. При анализе полученных в исследовании данных выяснилось, что большая часть периоперационных осложнений приходилась на пациентов, которые были включены в начале исследования. По мере отработки методики имплантации устройства число осложнений значимо снижалось [14, 15].

В исследовании PROTECT AF тромбоз, ассоциированный с устройством, наблюдался у 20 из 478 пациентов, которым была выполнена аппликация ушка левого предсердия (4,2%). Кардиоэмболический инсульт развился у трех пациентов, остальные остались асимптомными [15].

В настоящее время проводится второе рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности аппликации УЛП устройством WD PREVAIL. Результаты исследования ожидаются в 2017 г. Согласно рекомендациям ЕОК, вопрос об эндоваскулярной аппликации УЛП может быть рассмотрен при наличии у пациента противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии (класс IIb, уровень доказательности B) [3]. Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, значимая тромбоцитопения. Все остальные противопоказания являются относительными, и выбор осуществляется на основании индивидуального соотношения пользы и риска кровотечений [9].

В данной публикации рассмотрен клинический случай образования флотирующего тромба в левом предсердии у пациента после эндоваскулярной аппликации УЛП устройством Watchman Device.

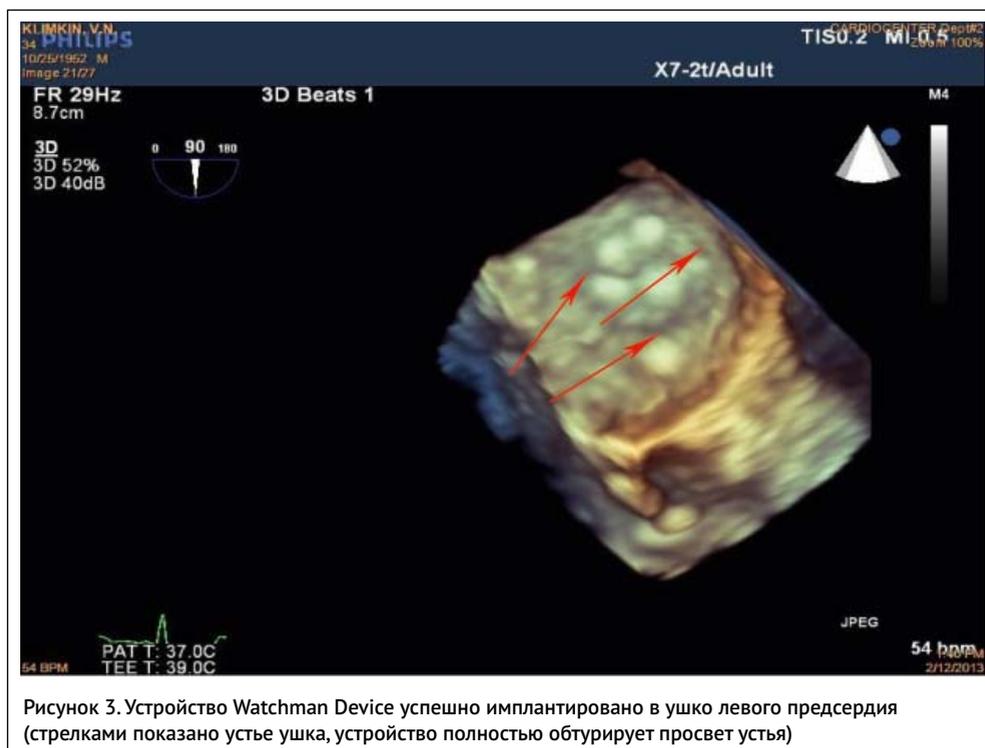
У пациента К. (56 лет, длительный анамнез гипертонической болезни, 07.06.2009) возник пароксизм ФП. Попытки медикаментозной кардиоверсии Новокаиномидом, Кордароном по месту жительства не привели к восстановлению синусового ритма. Через две недели пациент был госпитализирован в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности РКНПК с диагнозом *гипертоническая болезнь III стадии, гипертоническое сердце, нарушение ритма сердца: затянувшийся пароксизм фибрилляции предсердий от 07.06.2009*. При поступлении на ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий с ЧСС 58–150 уд/мин. По данным трансторакальной эхокардиографии определялось увеличение размеров левого предсердия (5,1–5,2 см), некоторое расширение полости левого желудочка (КДР 5,6 см), снижение фракция выброса левого желудочка до 50%, клапанный аппарат интактен. При чреспищеводной эхокардиографии был выявлен эффект спонтанного эхоконтрастирования III–IV степени в полости левого

предсердия, замедление кровотока до 18 см/с (норма > 40 см/с) и эффект спонтанного эхоконтрастирования IV степени в ушке левого предсердия; в правом предсердии спонтанное эхоконтрастирование III–IV степени; тромбов в полости сердца и ушках предсердий визуально не выявлено. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений, большими размерами полости левого предсердия от попыток восстановления синусового ритма было решено воздержаться, подобрана антикоагулянтная терапия варфарином с целевым значением МНО в пределах 2,0–3,0. Для контроля ЧСС назначены бисопролол, дигоксин.

При обследовании в октябре 2012 г, учитывая лабильность уровня МНО, эрозивный гастрит по данным гастроскопии, а также отказ пациента постоянно принимать варфарин, больному была рекомендована операция по имплантации устройства Watchman Device

в качестве альтернативы длительной антикоагулянтной терапии.

По данным контрольной трансторакальной эхокардиографии, левое предсердие значительно увеличено (ЛП 5,4 см; объем ЛП 118 мл), полость левого желудочка несколько расширена (КДР 5,1 (базальный сегмент) и 5,9 (средний сегмент); ФВ 55–60%), клапаны интактны. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии тромбов в полостях сердца не выявлено. Пациенту успешно выполнена имплантация окклюзирующего устройства Watchman Device в ушко левого предсердия (рис. 3). В течение полутора месяцев после операции продолжена терапия варфарином с целевым значением МНО на пределах 2,0–3,0. При контрольной чреспищеводной эхокардиографии через 45 дней (согласно протоколу) после установки Watchman Device: в полости левого предсердия определяется выраженный эф-



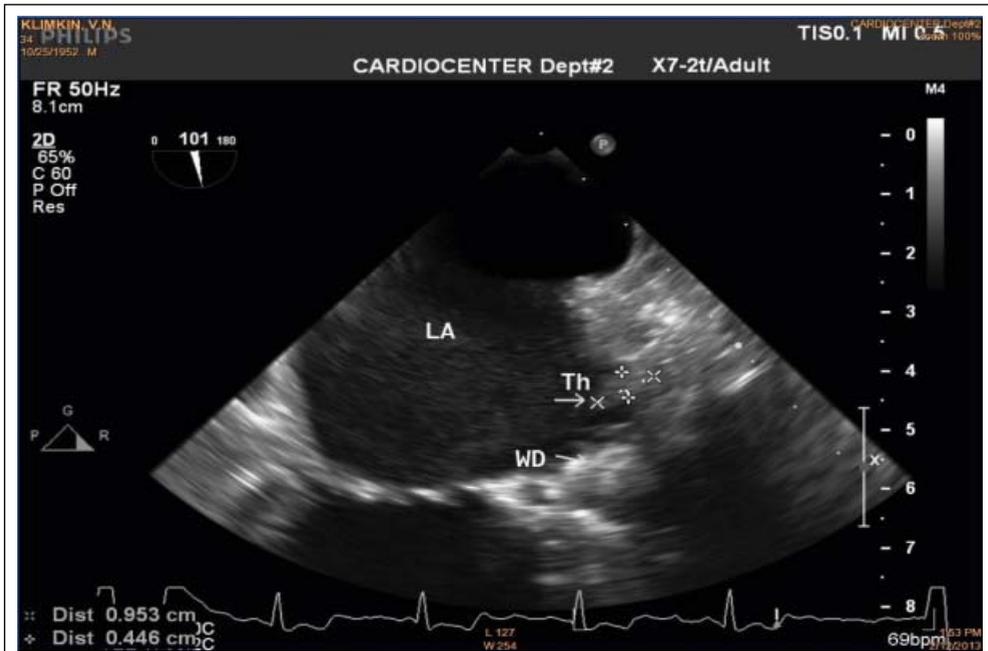


Рисунок 4. Спонтанное эхоконтрастирование в полости левого предсердия (LA – левое предсердие, Th – тромб, WD – устройство Watchman Device)

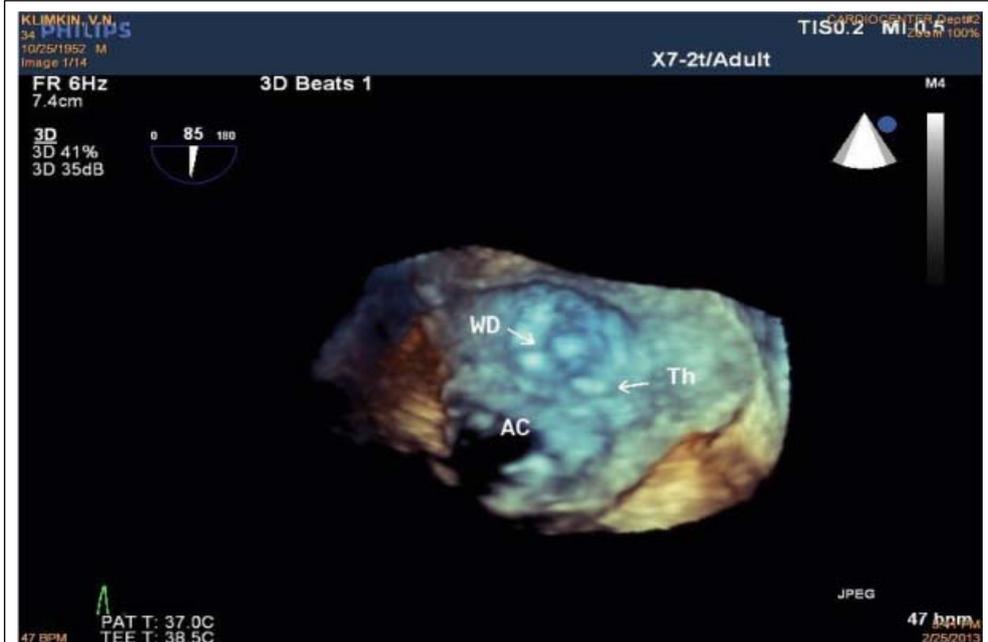


Рисунок 5. Флотирующий тромб на расстоянии приблизительно 8 мм над устройством Watchman Device (AC – вид со стороны левого предсердия, Th – тромб, WD – устройство Watchman Device)

факт спонтанного эхоконтрастирования (IV+) (рис. 4); окклюдер obtурирует ушко левого предсердия; на поверхности устройства дополнительных образований достоверно не определяется, патологические потоки по периметру устройства не выявляются; в области передней стенки левого предсердия на расстоянии 8 мм над окклюдером дополнительное подвижное образование округлой формы, средней экзогенности, размером 4,5 x 9,5 мм (флотирующий тромб) (рис. 5). Учитывая полученные данные ЧПЭХО, принято решение о переводе пациента на терапию низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия) в лечебной дозе с временной отменой варфарина с рекомендациями проведения контрольного исследования через 6–8 нед. При контрольном исследовании через 2 мес. на ЧПЭХО сохраняется прежняя картина (флотирующий тромб прежних размеров). В связи с отсутствием динамики по данным ЧПЭХО, неэффективностью проводимой терапии НМГ принято решение о возобновлении терапии варфарином с поддержанием уровня МНО от 2,5 до 3 (контроль МНО в амбулаторном порядке не реже одного раза в неделю). На фоне терапии варфарином в течение 2 мес. (МНО от 2,6–3,2) при контрольной ЧПЭХО через 8 нед. тромбов в полости левого предсердия обнаружено не было. Пациент оставался полностью бессимптомным, за все время наблюдения ТЭО не было.

Представленный клинический пример говорит о том, что УЛП при фибрилляции предсердий является главным, но не единственным местом образования тромбов. В данном случае имплантация окклюдирующего устройства в ушко левого предсердия, к сожалению, не позволила пациенту отказаться от длительной антикоагулянтной терапии.

Таким образом, использование нефармакологических способов профилактики ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий имеет свои объективные ограничения и в настоящее время может рассматриваться лишь как вспомогательный метод в случае наличия

абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов. При этом имплантация окклюдирующих устройств в ушко левого предсердия не всегда ведет к возможности отказа от последующего приема антикоагулянтов.

Литература:

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013, 14, 7 (81).
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
3. A John Camm (Chairperson) (UK), Gregory YH Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004, 110: 1042-1046.
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007. 69: 546-554.
6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008. 39: 1901-10.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 146, 857-867 (2007).
8. You JJ, Singer DE, Howard PA et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic

Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141 (2 Suppl.), 531-575.

9. Кропачева Е.С. Актуальные вопросы терапии Варфарином для практикующих врачей. *Русский медицинский журнал*, 2012, 14.

10. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment *Chest*. 2001. 19 (1): 108-121.

11. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) *G. Ital. Cardiol.* 1997. 27 (3): 231-243.

12. Aung Myat, Yousif Ahmad, ShouvikHaldar, Udaya S Tantry, Simon R Redwood, Paul A Gurbel, Gregory YH Lip. The Inherent Risk of Antithrombotic Pharmacotherapy Used for

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013, 11 (8): 1029-1049.

13. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001 May 10, 344 (19): 1411-20.

14. Holmes D, Reddy VY, Turi Z et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet.* 2009, 374: 534-542.

15. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation.* 2011 Feb 1, 123 (4): 417-24.



Список сокращений:

ДИ – доверительный интервал.

МНО – международное нормализованное отношение.

НОАК – новые антикоагулянты.

ОР – относительный риск.

ФВ – фракция выброса.

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ФК – функциональный класс.

ФП – фибрилляция предсердий.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ARISTOTLE – Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation.

AVERROES – Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation.

RE-LY – Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy With DabigatranEtexilate.

ROCKET-AF – An Efficacy and Safety Study of Rivaroxaban With Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation.

АТОРВАСТАТИН В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА: КРИТЕРИИ ВЫБОРА ДОЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ПАЦИЕНТОВ

А. В. Сусков

Лаборатория клинической липидологии отдела атеросклероза ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) продолжает являться одной из основных причин инвалидизации и смертности в ведущих странах, включая Российскую Федерацию. Статины (ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы) являются основными препаратами для первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Наряду со снижением уровня ХС-ЛПНП, статины различаются по их способности снижать уровень триглицеридов (ТГ) и повышать уровень ХС-ЛПВП. По данным фармакоэпидемиологических исследований, в настоящее время при лечении атеросклероза используются 3 основных статина: симвастатин, аторвастатин и розувастатин, как оригинальные, так и генерические. При выборе конкретного препарата важно ориентироваться как на доказательную базу, так и на индивидуальные особенности каждого пациента (функция почек, исходный липидный профиль, метаболические расстройства, гипотиреоз, сахарный диабет и т. д.).

Сравнение эффективности статинов

Аторвастатин (Липримар) – полностью синтетический статин третьей генерации, который наиболее хорошо изучен в рандомизированных клинических исследованиях как с суррогатными, так и с инструментальными и, что особенно важно, твердыми конечными точками. Первые публикации об успешном применении аторвастатина в диапазоне доз 10–80 мг/сут появились

в 1995 г. [10]. Основные клинические исследования с использованием аторвастатина (Липримара) были запланированы в конце 1990-х гг. и завершены к середине 2000-х гг. (ACCESS, ASSET, CHALLENGE, CURVES, NASDAC и др.) [2, 12, 13–16].

В классическом рандомизированном исследовании CURVES [2] сравнивался эффект оригинального аторвастатина в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут с гиполипидемической эффективностью других статинов: ловастатина (20, 40, 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 мг/сут), правастатина (10, 20, 40 мг/сут) и флувастатина (20, 40 мг/сут). В исследование было включено 534 пациента в возрасте 18–80 лет с первичной гиперхолестеринемией. За 8 недель наблюдения в группе, получавшей аторвастатин, был получен дозозависимый эффект снижения уровня ХС-ЛПНП от 30 до 50%, что соответствует современным международным рекомендациям по лечению дислипидемий.

В ряде других рандомизированных исследований также были получены аналогичные результаты по снижению уровня ХС-ЛПНП на терапии оригинальным аторвастатином. К ним относятся такие исследования, как:

- ACCESS (достижение целевых уровней ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III) [6].
- ASSEST [7] (изучение эффективности и безопасности аторвастатина в дозах 10–80 мг/сут).
- CHALLENGE (сравнение гиполипидемической эффективности аторвастатина и сим-

вастатина в дозах 10 и 80 и 20 и 80 мг/сут соответственно) [13].

- NASDAC (гиполипидемическая эффективность стартовых доз аторвастатина 10–80 мг/сут без титрации в течение 8 недель) [17].

В исследовании CHALLENGE приняли участие 1732 пациента в возрасте 18–80 лет из 60 центров. Они были рандомизированы в группы по приему аторвастатина и симвастатина в начальных (10 и 20 мг/сут соответственно) и максимальных дозах – до 80 мг/сут соответственно [13]. В этом исследовании изучалась липидснижающая эффективность статинов в течение 6 недель лечения. В группе больных, принимавших оригинальный аторвастатин (10 мг/сут), значительно снизился уровень ХС-ЛПНП по сравнению с другими группами больных, принимавших симвастатин 20 мг/сут (на 37,1% по сравнению с 35,4% соответственно, $p < 0,025$). В группе пациентов, принимавших максимальную дозу аторвастатина (80 мг/сут) и симвастатина (80 мг/сут), было получено достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП на 53,4 и 46,7% соответственно [13].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании NASDAC также сравнивались эффективность и безопасность применения аторвастатина в стартовых дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут (без титрации). В нем приняли участие 919 больных с диагнозом *дислипидемия* из 51 центра США. Эти пациенты были рандомизированы на 4 группы лечения оригинальным аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. К 8-й неделе терапии у этих больных было отмечено достоверное снижение уровня ХС-ЛПНП на 35,7, 42,2, 48,6 и 52,2% соответственно ($p < 0,01$). При всех используемых дозировках аторвастатина максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП было отмечено уже к 4-й неделе лечения.

При оценке влияния статинов на показатели липидного профиля, по всей видимости, более корректно ссылаться не на отдельные исследования, а на данные крупных метаанализов [18]. В частности, в одном из наиболее цитируе-

мых метаанализов M.R. Law et al. (метаанализ 164 рандомизированных исследований, 38 303 больных) указано, что средний процент снижения уровня ХС-ЛПНП от исходных значений при лечении аторвастатином в дозе 5 мг/сут составил 31%, 10 мг/сут – 37%, 20 мг/сут – 43%, 40 мг/сут – 49% и 80 мг/сут – 55%, а розувастатином в дозах 5, 10, 20, 40 и 80 мг/сут – 38, 43, 48, 53 и 58% соответственно [18]. Таким образом, явных преимуществ в относительном снижении уровня ХС-ЛПНП между двумя синтетическими статинами (аторвастатин и розувастатин) в высоких дозах, по данным метаанализа, получено не было.

Ретроспективный анализ исследования STELLAR [11] показал, что индивидуальный гиполипидемический ответ на стартовую дозу статина может сильно варьировать. К примеру, доза 10 мг аторвастатина обеспечивает снижение уровня ХС-ЛПНП от 5 до 60% [19]. Этот факт, наряду с последними мировыми тенденциями в снижении целевых уровней липидов у больных с ИБС, является одним из серьезных обоснований повышения доз статинов в клинической практике [34]. Для аторвастатина такой новой стартовой дозой может быть 20 мг/сут. Известно, что в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. По результатам вторичного анализа базы данных VOYAGER ($n = 32\,258$) снижение уровня ХС-ЛПНП при лечении розувастатином в дозах 5–40 мг/сут составило 39–55%, у пациентов, принимавших оригинальный аторвастатин в дозах 10–80 мг/сут, – 36–50% [20].

О влиянии терапии аторвастатином на другие параметры липидного спектра (ТГ и ХС-ЛПВП) можно судить по результатам классических сравнительных исследований, таких как STELLAR и CURVES [2, 11]. Например, в исследовании STELLAR в миллиграмм-эквивалентных дозах снижение уровня ТГ у пациентов, принимавших розувастатин в дозах 10–40 мг/сут и аторвастатин в дозах 10–80 мг/сут, было практически

одинаковым. Ранее было показано, что влияние статинов на уровень ТГ зависит от их исходного уровня и не носит дозозависимого характера [21].

Основной гиполипидемический эффект статинов – снижение уровня «плохого» холестерина. Повышение уровня ХС-ЛПВП на фоне такого лечения – весьма желательный, но не обязательный эффект терапии статинами. По данным ретроспективного анализа «регрессионных» исследований с использованием метода внутрисосудистого ультразвука (ВСУ-ЗИ), снижение ХС-ЛПНП и повышение уровня ХС-ЛПВП существенно повышают шансы на обратное развитие (регрессию) атеросклероза [22].

Вероятно, влияние статинов на уровень ХС-ЛПВП носит вторичный характер и может быть обусловлено либо относительным его повышением при снижении уровня ХС-ЛПНП, либо ингибированием белка, переносящего эфиры холестерина (cholesteryl ester transfer protein, CETP).

В клинических исследованиях была показана способность оригинального аторвастатина в дозах до 40 мг/сут повышать уровень ХС-ЛПВП на 7–10% [23]. В ранее упомянутом метаанализе (164 рандомизированных исследования, 38 303 пациентов) [18] влияние всех статинов на повышение уровня ХС-ЛПВП в среднем составило 0,08 ммоль/л в абсолютном исчислении (около 8%), и этот эффект не зависел от дозы препарата.

В исследовании АСТFAST изучалось достижение целевых уровней ХС-ЛПНП в разных дозах оригинального аторвастатина 10–80 мг/сут у 2117 больных ИБС и высокого риска [24]. Было установлено, что у пациентов с исходно низким уровнем ХС-ЛПВП (<1,03 ммоль/л) отмечается достоверное повышение уровня этого класса липопротеинов на 7% (10 мг/сут), 7,2% (20 мг/сут), 8,7% (40 мг/сут) и на 8,1% (80 мг/сут), в то время как у лиц с нормальным или повышенным уровнем ХС-ЛПВП такого эффекта не наблюдается.

В исследовании CURVES [2], где сравнивалось влияние статинов на липидный спектр,

исходные показатели ХС-ЛПВП были существенно выше нормы (1,28–1,37 ммоль/л), поэтому, вероятно, влияние монотерапии аторвастатином 10–80 мг/сут на этот показатель было весьма умеренным и составило в среднем около 5%. В метаанализе, посвященном роли ХС-ЛПВП в снижении смертности, указано, что статины в среднем повышают уровень этого липопротеина на 1,6% (62 исследования, 157 151 пациент) [25].

Доказательная база аторвастатина

Впервые возможность достоверного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии статинами была продемонстрирована в исследовании 4S в 1994 г. [4]. С тех пор было запланировано и проведено большое количество клинических исследований статинов с твердыми конечными точками. За последние 15 лет результаты этих исследований существенно повлияли на формирование и эволюцию международных рекомендаций по ведению больных с дислипидемиями и атеросклерозом [1].

В конце 70-х гг. прошлого столетия результаты исследований Framingham Study, MRFIT, LRC-CPPT, Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study, CLAS способствовали публикации первых американских рекомендаций NCEP ATP I в 1988 г., в которых был сделан акцент на необходимости контролировать уровень ХС-ЛПНП. Результаты ангиографических регрессионных исследований статинов первой генерации и их комбинации с ионно-обменными смолами, а также результаты метаанализов Ingmar Holme привели к выходу второго пересмотра NCEP ATP II [28]. И наконец, результаты классических исследований 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TEXCAPS и других рандомизированных исследований легли в основу рекомендаций NCEP ATP III [1], которыми успешно пользуются врачи многих стран последние 10 лет. Несколько позднее (в 1994, 1998, 2003 и 2007 гг.) публиковались Европейские рекомендации по профи-

лактике и лечению больных с атеросклерозом [29]. В 2007 г. европейские и американские эксперты пришли к единому мнению, что уровень ХС-ЛПНП у больных ИБС и пациентов очень высокого риска (ИБС и более 2 больших факторов риска атеросклероза) не должен превышать 2,0 ммоль/л.

Многоцентровые рандомизированные клинические исследования с аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут сыграли особую роль в формировании и эволюции международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. С конца 90-х гг. прошлого века во всем мире была запланирована и осуществлена международная программа клинических исследований по повышению суточных доз статинов в клинической практике. К этому времени появились первые публикации по эффективности и безопасности лечения аторвастатином и симвастатином в дозах 80–160 мг/сут и розувастатином в дозах до 80 мг/сут.

Программа повышения доз статинов в клинической практике позволила реализовать крупные исследования с высокой дозой аторвастатина: MIRACL и PROVE-IT TIMI 22 (у больных с ОКС) [8, 19], SPARCL [7] (пациенты после инсульта/ТИА без ИБС), а также исследование AVERT (аторвастатин 80 мг/сут как альтернатива ангиопластике). В большинстве исследований с использованием аторвастатина в дозе 80 мг/сут был достигнут очень низкий уровень ХС-ЛПНП в диапазоне 1,88 ммоль/л (SPARCL) – 2,08 ммоль/л (IDEAL). По сравнению со стандартным лечением статинами дополнительное снижение СС-осложнений в исследованиях с аторвастатином в дозе 80 мг/сут составило 11–22% [7, 9, 19].

В 2013 г. вышли достаточно радикальные канадские рекомендации (январь 2013 г.), консенсус ESC и EAS по семейным гиперхолестеринемиям (EAS/ESC Consensus in FH, август 2013 г.), независимая концептуальная статья IAS по дислипидемиям (IAS Position Paper – Global recommendations for the management of dyslipidemia, 2013) и рекомендации Ме-

ждународной федерации для больных семейной гиперхолестеринемией (International FH Foundation Guidelines for FH, 2013) [35, 36].

Отдельный интерес представляет выход новых американских рекомендаций ACC/ANA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (NCEP ATP IV). В этих рекомендациях вообще отменены целевые уровни ХС-ЛПНП и выделены 4 группы пациентов, для которых рекомендовано назначение статинов в высоких и умеренных дозах, а именно:

- Пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза в сонных, коронарных и периферических артериях.
- Пациенты с уровнем ХС-ЛПНП > 4,1 ммоль/л.
- Пациенты с СД в возрасте 40–75 лет и уровнем ХС-ЛПНП 1,8–4,9 ммоль/л.
- Пациенты без клинических проявлений атеросклероза или сахарного диабета (возраст 40–75 лет) с 10-летним риском осложнений атеросклероза более 7,5%.

В рекомендациях, содержащихся в концептуальной статье, вышедшей под эгидой Международного общества атеросклероза (IAS), для первичной профилактики рекомендованы следующие целевые уровни:

- ХС-ЛПНП < 2,6 ммоль,
- ХС не-ЛВП < 3,4 ммоль/л,
- Апо В < 90 мг/дл.

Рекомендации IAS особенно актуальны для стран очень высокого СС-риска, к которым относится и Российская Федерация.

Опыт применения аторвастатина (Липримара) в России

В лаборатории клинической липидологии, в лаборатории гемодиализа и плазмафереза ФГБУ РКНПК за последние 20 лет было проведено более 30 исследований с различными статинами и другими липидснижающими препаратами. Из них в 6 исследованиях изучалась высокая доза аторвастатина 80 мг/сут. Это исследование MRL-129-01 (1998), исследование у больных

с семейной гиперлипидемией (1999), исследование RESPOND с аторвастатином в дозах 10–80 мг/сут (2002) и т.д. В 2001 г. в одном из исследований оценивались липидснижающие эффекты оригинального симвастатина (Зокора) и аторвастатина (Липримара) в дозе 80 мг/сут у 12 больных с семейной гиперлипидемией в течение 36 месяцев (MRL-153–01).

Отечественный опыт применения высоких доз аторвастатина (Липримара) как в лаборатории клинической липидологии, так и в отделе атеросклероза под руководством профессора В.В. Кухарчука включает более 100 пациентов, которые получали высокодозовую терапию Липримаром в течение длительного периода времени (до 36 недель). В настоящее время в Лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК Минздрава России под рутинным наблюдением находится много больных с семейной дислипидемией, которые получают терапию статинами, включая Липримар 80 мг/сут в комбинации с эзетимбом 10 мг/сут. Эти пациенты хорошо переносят лечение, серьезных побочных эффектов за последние 10–15 лет на таком лечении получено не было.

Аторвастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД, ИБС и АГ

Эффективность аторвастатина в первичной профилактике была доказана в нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

CARDS (Collaborative AtovRastatin Diabetes Study) – многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 2838 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и наличием не менее одного фактора риска ИБС (артериальная гипертензия, курение, альбуминурия, ретинопатия). Согласно критериям включения эти больные были рандомизированы в группы приема аторвастатина 10 мг/сут или плацебо.

Необходимо отметить, что в это исследование включались пациенты с уровнем ХС-ЛПНП 4,14 ммоль/л и менее. Исследование было прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с явным преимуществом оригинального аторвастатина. У 75% больных на фоне приема аторвастатина удалось добиться снижения уровня ХС-ЛПНП до 2,47 ммоль/л и ниже. В группе аторвастатина отмечалось снижение уровня ХС-ЛПНП на 40% в сравнении с группой плацебо, уровня триглицеридов – на 19% соответственно. Уровень ХС-ЛПВП плазмы крови почти не менялся и оставался одинаковым в обеих группах в течение всего исследования.

Применение оригинального аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки: относительный риск инсультов был ниже на 48%, частота ОКС – на 36%, частота реваскуляризации – на 31% [31].

Таким образом, клиническая эффективность аторвастатина у пациентов с СД 2-го типа и несколькими факторами риска ИБС проявляется не только при повышенном уровне «плохого» холестерина, но и при уровне ХС-ЛПНП, еще недавно считавшемся целевым (2,6 ммоль/л).

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm). В этом исследовании приняли участие 19342 пациента в возрасте от 40 до 79 лет с АГ, а также еще несколькими факторами риска. Уровень холестерина при включении в это исследование составлял $\leq 6,5$ ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в группу приема аторвастатина 10 мг или группу плацебо. Исследование было прекращено также досрочно через 3,3 года при планируемой продолжительности 5 лет.

Основные выводы исследования ASCOT-LLA: через 1 год приема аторвастатина уровень общего холестерина снизился на 1,3 ммоль/л, а через 3 года – еще на 1,1 ммоль/л. За время наблюдения частота фатального и нефатального инфаркта миокарда снизилась на 36% ($p = 0,0005$), число операций реваскуляризации – на 21%, частота инсультов – на 27%, смерти

от любой причины – на 13%. В обеих группах исследования не было зафиксировано различий по частоте наступления серьезных побочных эффектов, а также клинически значимого повышения активности ферментов печени.

DALI (The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention) – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Как известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с СД 2-го типа является гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС-ЛПВП. В этом исследовании проверялась гипотеза, что снижение уровня триглицеридов у пациентов с СД 2-го типа может быть эффективным методом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у данной когорты больных. В исследование были включены 217 пациентов с СД 2-го типа и уровнем триглицеридов от 1,5 до 6,0 ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в группы лечения аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут. В обеих группах отмечалось значительное снижение уровня триглицеридов крови (на 35 и 25% соответственно, $p < 0,001$). В группе лечения аторвастатином в дозе 80 мг/сут отмечалось увеличение уровня ХС-ЛПВП на 5%. Побочные эффекты приема препарата были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, назначение аторвастатина ведет к значимому снижению уровня триглицеридов в крови у пациентов с СД 2-го типа. Вместе с тем в современных рекомендациях для лечения больных с СД 2-го типа есть указания, что основной целью коррекции липидного обмена у таких пациентов должен быть ХС-не-ЛВП [32].

Применение аторвастатина при хронической ИБС

Пациенты с хронической ИБС, согласно международным и российским рекомендациям, должны обязательно получать статины в дозах, обеспечивающих достижение и поддержание уровня ХС-ЛПНП не более 1,8 ммоль/л. В мировой научной литературе достаточно данных по хорошей гиполипидемической эффективно-

сти, переносимости и снижению СС-осложнений при лечении оригинальным аторвастатином у данной категории пациентов [5, 27].

Основной целью исследования ALLIANCE была оценка эффективности «агрессивной» липидснижающей терапии при титрации дозы аторвастатина от 10 до 80 мг/сут при достижении целевого уровня ХС-ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л (NCEP ATP III) по сравнению со стандартным лечением. В этом проекте приняли участие 2442 больных с документированной ИБС и гиперлипидемией, которые перенесли острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или операцию аортокоронарного шунтирования или коронарную ангиопластику. Условием участия больных в этом исследовании был уровень ХС-ЛПНП от 3,36 до 6,46 ммоль/л при отсутствии лечения статинами и от 2,84 до 5,17 ммоль/л у тех больных, которые уже получали липидснижающие препараты. Первичной конечной точкой исследования было время до первого сердечно-сосудистого события. Среднее снижение уровня ХС-ЛПНП на фоне терапии аторвастатином составило 34,3%, при стандартной терапии – 23,3% ($p < 0,0001$).

Преимущество «агрессивного» подхода в лечении статинами, по данным исследования ALLIANCE, выразалось в 17%-ном снижении частоты СС-осложнений по сравнению с контрольной группой. Средняя доза аторвастатина в группе «агрессивной» липидснижающей терапии составила 40,5 мг/сут [26].

В другом открытом рандомизированном исследовании – GREACE изучалась гиполипидемическая эффективность аторвастатина уже в возрастающих дозировках от 10 до 80 мг/сут (средняя доза аторвастатина составила 24 мг/сут) в сравнении с обычной терапией. В этом исследовании оценивался эффект лечения аторвастатином на повторные осложнения у больных с документированной ИБС. В ходе наблюдения на протяжении 3 лет в исследовании GREACE уровень ХС-ЛПНП в группе активного лечения аторвастатином был 2,6 ммоль/л, в группе пациентов, получающих

обычную терапию, – 4,4 ммоль/л. «Агрессивная» терапия оригинальным аторвастатином сопровождалась существенным улучшением прогноза: снижением общей смертности на 43%, смертности от ИБС – на 47%, случаев нестабильной стенокардии – на 52% [5].

Результат другого крупного исследования – TNT (Treating to New Target), в которое включены 10 001 пациент с документированной стабильной ИБС с использованием аторвастатина, был опубликован в 2005 г. [9].

Больные с ИБС были распределены в группы приема аторвастатина в дозах 10 и 80 мг/сут. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия после остановки сердца, а также фатальный или нефатальный инсульт. В группе аторвастатина 80 мг риск основных сердечно-сосудистых событий (СС-смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, фатальный и нефатальный инсульт) был на 22% ниже, чем в группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p < 0,001$), при этом между обеими группами не отмечалось значимой разницы в смертности по общим причинам.

В проспективном рандомизированном открытом слепом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС-ЛПНП на фоне длительной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным инфарктом миокарда ($n = 8888$). Первичной конечной точкой исследования IDEAL явилась сумма таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и симвастатина 20 мг/сут. При анализе в группе аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и острого инфаркта миокарда была ниже на 11% (ОШ 0,89;

95% ДИ 0,78–1,01; $p = 0,07$) в сравнении с группой симвастатина. У пациентов, принимавших аторвастатин, было выявлено достоверное снижение количества нефатальных инфарктов миокарда и любых сердечно-сосудистых событий (16%, $p < 0,001$) [6].

Таким образом, результаты исследований ALLIANCE, GREACE, TNT, IDEAL демонстрируют эффективность и безопасность лечения Липри-маром больных со стабильной ИБС.

Аторвастатин у пациентов с ОКС

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) оценивался эффект разового назначения 80 мг аторвастатина за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством и 40 мг перед операцией по сравнению с плацебо у 171 пациента с ОКС без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией. Конечной точкой этого исследования было развитие инфаркта миокарда, смерть, необходимость в повторном эндоваскулярном вмешательстве в течение 30 дней после завершения исследования. В этом исследовании было отмечено различие по первичной конечной точке в 5 и 17% в группе аторвастатина и плацебо соответственно ($p = 0,01$). В большей степени эта разница наблюдалась за счет уменьшения новых случаев развития инфаркта миокарда (5 против 15% в группах аторвастатина и плацебо соответственно). Таким образом, разовое назначение высокой дозы оригинального аторвастатина перед инвазивным вмешательством приводит к уменьшению риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 88% (ОШ 0,12; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,50; $p = 0,004$) и, вероятно, может улучшать прогноз у пациентов с ОКС. Эта гипотеза была успешно проверена в двух крупных рандомизированных исследованиях с аторвастатином: MIRACL и PROVE IT-TIMI 22.

Так, в рандомизированное двойное слепое исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) включали пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, $n = 3086$). Пациенты были рандомизированы в группу приема аторвастатина в дозе 80 мг/сут или плацебо в первые 24–96 ч после госпитализации.

Первичными конечными точками являлись смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации. При анализе результатов исследования в группе лечения аторвастатином отмечалось достоверное снижение частоты наступления первичной конечной точки на 16%. Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином (80 мг/сут), начатая через 24–96 ч после госпитализации у пациентов с ОКС, уменьшала частоту повторных ишемических событий в течение последующих 16 недель, в основном за счет уменьшения случаев повторной госпитализации.

PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) – самое цитируемое исследование со статинами у больных с ОКС. В исследование были включены 4162 пациента с ОКС, которые в случайном порядке после рандомизации стали принимать аторвастатин в дозе 80 мг/сут или правастатин в дозе 40 мг/сут в течение 24 недель после манифестации ОКС. При анализе проведенного исследования выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт) в группе аторвастатина была на 16% меньше, чем в группе лечения правастатином. За время наблюдения в рамках исследования PROVE IT-TIMI 22 средний уровень ХС-ЛПНП составил 2,46 и 1,6 ммоль/л в группах приема правастатина и аторвастатина соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, оригинальный аторвастатин является более эффективным липидснижающим препаратом в уменьшении риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС по сравнению со стандартной липидснижающей терапией.

Безопасность терапии статинами

Аторвастатин, как уже было отмечено ранее, – наиболее хорошо изученный статин среди других препаратов этого класса, особенно в дозе 80 мг/сут. О этом свидетельствуют результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и ряда метаанализов [2–25].

Так, при вторичном анализе исследования GREACE было показано, что даже у лиц с повышенным уровнем АЛТ и АСТ Липримар в средней дозе 24 мг/сут позволил дополнительно снизить СС-риски на 68% даже у лиц с пограничными значениями активности ферментов печени АЛТ и АСТ. Наиболее часто встречающийся побочный эффект применения статинов – миопатия, но для Липримара в дозе 80 мг/сут частота миопатий не превышает 0,04%. Более тяжелое осложнение, такое как рабдомиолиз, встречается не чаще чем в 0,05% случаев.

C. Newman et al. в 2006 г. опубликовали результаты по безопасности лечения аторвастатином в дозах 10–80 мг/сут по данным 49 клинических исследований у 14236 пациентов [30]. В этом метаанализе 30% пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут более 1 года и более 34% – в дозе 10 мг/сут. Частота побочных эффектов была сопоставимой в подгруппах пациентов, получавших аторвастатин в дозах 10 и 80 мг/сут.

Частота отмены аторвастатина из-за побочных эффектов, связанных с лечением, была низкой: для группы пациентов, получавших 10 мг/сут, составила 2,4%, для 80 мг/сут – 1,8%, в группе плацебо частота прекращения лечения по той же причине составила 1,2%. Частота серьезных, нефатальных побочных эффектов для этих групп составила 6,2, 8 и 5,6% соответ-

ственно; статистической разницы между этими группами отмечено не было.

Подход к выбору дозы аторвастатина

Аторвастатин имеет низкую абсорбцию (в пределах 30%), но из-за высокой степени связывания с белками (>98%) время достижения его максимальной концентрации в крови короткое (1–2 ч). Прием пищи не влияет на гипوليлипемическую активность аторвастатина, и его можно принимать в любое время суток. Этот препарат растворяется в жире (липофильный статин) и активно метаболизируется. Его ингибирующий эффект в отношении ГМГ-КоА-редуктазы на 70% обусловлен активными метаболитами. В отличие от других статинов у аторвастатина большой (14 ч) период полувыведения, а у его метаболитов – 20–30 ч. Аторвастатин и его метаболиты преимущественно выводятся печенью (98%). Поскольку заболевания почек не оказывают влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови, то у больных с нарушением их функции изменения дозы препарата не требуется. Как и другие липофильные статины, аторвастатин биотрансформируется в печени под действием изофермента цитохрома P450 – CYP 3A4. Отличительным свойством аторвастатина является отсутствие его взаимодействия с циметидином и варфарином.

Этот препарат эффективен при первичной ГХС, включая гомозиготную и гетерозиготную форму семейной ГХС, комбинированной ГЛП (по Фредриксону IIa и IIb типы), ГЛП IV типа, первичной дисбеталипопротеидемии (по Фредриксону III тип ГЛП). Применение аторвастатина в широком диапазоне доз (от 10 до 80 мг/сут) позволяет добиться стабильной коррекции ГЛП и ДЛП с достижением целевых уровней липидов в крови, в первую очередь ХС-ЛПНП, у большинства пациентов (до 85%) [11]. Как уже было показано, оригинальный аторвастатин имеет убедительную, самую большую доказательную базу среди других статинов, включающую в себя крупные рандомизированные плацебо-контролируемые и сравнительные исследования с твердыми конечными точками. По мнению большинства российских экспертов, с выходом американских рекомендаций 2013 г. практикующим врачам следует использовать двойную стратегию: достижение целевых уровней ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л у больных очень высокого риска (Европейские рекомендации, 2011), при этом должны использоваться умеренные или высокие дозы статинов (как описано в американских рекомендациях) (табл.). Таким образом, лечение статинами в адекватных дозировках, в первую очередь оригинальным аторвастатином в дозах 40–80 мг/сут, позволит большему количеству пациентов достигать целевых уровней ХС-ЛПНП,

Таблица
Определение низких, умеренных и высоких доз статинов [33]

Интенсивная терапия статинами	Умеренная терапия статинами	Терапия статинами, низкая интенсивность
Суточные дозы, снижающие уровень ХС-ЛПНП ≥ 50%	Суточные дозы, снижающие уровень ХС-ЛПНП на 30–50%	Суточные дозы, снижающие уровень ХС-ЛПНП < 50%
Аторвастатин (40) 80 мг	Аторвастатин 10 (20) мг	Симвастатин 10 мг
Розувастатин 20 (40) мг	Розувастатин (5) 10 мг	Правастатин 10–20 мг
	Симвастатин 20–40 мг	Ловастатин 20 мг
	Правастатин 40 (80) мг	Флувастатин 20–40 мг
	Ловастатин 40 мг	Питавастатин 1 мг
	Флувастатин XL 80 мг	
	Флувастатин 40 мг x 2 р/сут	
	Питавастатин 2–4 мг	

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

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



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

СИЛА

ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ХС ЛНП > 50%¹

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

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

УВЕРЕННОСТЬ

**ПРОВЕРЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ОПЫТ
ПРИМЕНЕНИЯ, КОТОРОМУ ВЫ МОЖЕТЕ ДОВЕРЯТЬ⁵**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития, – возраст старше 35 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, а тч. на фоне дислипидемии; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. **С осторожностью** применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочное действие: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд, миалгия; миопатия; пациентам необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

1. Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423. 2. Sever PS et al. *Lancet* 2003; 361: 1149–58. 3. Shepherd J et al. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220–1226. 4. Colhoun HM et al. *Lancet*. 2004; 364: 685–696. 5. Newman CB, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670–676



ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.

и такой подход, по мнению многих российских экспертов, позволит снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране.

Литература

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285 (19): 2486-2497.
2. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D., for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998; 81 (5): 582-587.
3. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9
5. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart- disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004, 20 (5): 627-637.
6. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005;294: 2437-2445.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A. 3rd et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *N Engl J Med* 2006, 355: 549-59.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004, 350:1495-504.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005, 352 (14):1425-35.
10. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995, 15: 678-682.
11. Jones PH, Davidson MH, Stein EA. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92 (2):152-60.
12. Andrews T.C., Ballantyne C.V., Hsia J.A. et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*, 111 (3), 185-91.
13. Karalis D.G., Ross A.M., Vacari R.M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002, 89 (6): 667-71.
14. Jones P.H., McKenney J.M., Karalis D.G. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evide Based Cardiovasc Med* 2005, 9 (2):98-101.
15. Schrott H., Fereshetian A.G., Knopp R.H. et al. A Multicenter, Placebo–Controlled, Dose– Ranging Study of Atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998, 3 (2): 119-124.
16. Michael J., Haller1., Jennifer M. et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2009, 22: 65-68.
17. Pfizer Inc. Data on file. New York, NY; 2002.
18. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol

- concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994, 308: 367-372. 7.
19. Pedro-Botet J., Schaefer E.J., Bakker-Arkema R.G. et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001, 158 (1): 183-93.
20. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K. et al. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res* 2010, 51 (6): 1546-53.
21. Stein E.A. Adult treatment panel III and the management of dyslipidemia risk factors. *Postgrad Med* 2002, 112 (4 Suppl): 12-7.
22. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007, 297 (5): 499-508.
23. Insull W., Kafonek S., Goldner D., Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2001, 87: 554-559
24. Martineau P., Gaw A., de Teresa E. et al. Effect of individualizing starting doses of a statin according to baseline LDL-cholesterol levels on achieving cholesterol targets: the achieve cholesterol targets fast with atorvastatin stratified titration (ACTFAST) study. *Atherosclerosis*. 2007 Mar, 191 (1): 135-46.
25. Briel M., Ferreira-Gonzalez I., You J.J. et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009, 338: b92.
26. Forrest M.J., Bloomfield D., Briscoe R.J. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *British Journal of Pharmacology* 2008, 154: 1465-1473.
27. Mullins C.D., Rattinger G.B., Kuznik A., Koren M.J. Cost-Effectiveness of Intensive Atorvastatin Treatment in High-Risk Patients Compared with Usual Care in a Postgeneric Statin Market: Economic Analysis of the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Study. *Clin Ther.*, 2008, 30: 2204-2216.
28. Kanamitsu M., Ebisuzaki W., Woollen J. et al. NCEP-DEO AMIP-II Reanalysis (R-2). *Bull of the Atmos Met Soc* 2002, 83: 1631-1643.
29. Di Pasquale G. Presentation: European practice guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008, 9 (1): 9-10.
30. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative Safety of Atorvasatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006, 97: 61-67.
31. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364: 685-96.
32. Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и ремнантный холестерин нЛВП: нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска? *Медицинский совет*, 2013, 9; 50-55.
33. The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/01.circ.0000437738.63853.7a/-/DC1>.
34. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. *Терапевтический архив*, 2001. 76-80.
35. Expert Dyslipidemia Panel (Scott M. Grundy). An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 2013, 7, 561-565.
36. Gerald F. Watts et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Journal of Clinical Lipidology*, 2014, 8, 148-172.



ЭХО АТЕРОШКОЛ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Вопрос. *Что нового известно о применении варфарина у больных фибрилляцией предсердий, переживших инфаркт миокарда?*

Ответ. Согласно действующим рекомендациям есть три варианта антитромботической терапии у пациентов с ФП и перенесенным ИМ:

- при низком риске тромбоэмболических осложнений и высоком риске неблагоприятного исхода ОКС пациент может получать двойную антитромбоцитарную терапию без варфарина;
- в случае выбора консервативной стратегии лечения пациент может получать монотерапию варфарином с МНО 2,5–3,5 или комбинацию варфарина (МНО 2,0–2,5) и аспирина 75–100 мг/сут;

- в случае выполнения ЧКВ тройная терапия варфарин + аспирин + клопидогрел должна быть назначена как минимум на 1–6 мес. в зависимости от типа стента, дальнейшее применение тройной терапии зависит от риска кровотечения; далее до 12 мес. необходимо принимать варфарин и антиагрегантный препарат (клопидогрел 75 мг или аспирин 75–100 мг). У пациентов с низким риском неблагоприятного исхода ОКС по прошествии периода 1–6 мес. может быть назначена монотерапия варфарином.

До последнего момента эффективность варфарина у пациентов с ОКС и ФП оценивалась лишь в небольших обсервационных исследованиях. Однако результаты наблюдения за десятками тысяч пациентов в рамках реальной клинической практики (Датский регистр, Шведский регистр SWEDENHEART) продемонстриро-

вали, что варфарин эффективно предотвращает тромботические осложнения у таких пациентов.

Дополнительный анализ данных Датского регистра, а также результаты исследования WOEST показали, что тройная антитромботическая терапия может быть заменена на комбинацию варфарин + клопидогрел у пациентов после ОКС и/или ЧКВ, что приводит к значительному снижению риска кровотечений без увеличения частоты тромботических осложнений.

Вопрос. *Всем ли больным, получающим тройную антитромботическую терапию (аспирин + клопидогрел + пероральный антикоагулянт), нужно назначать «защиту желудка»? Какова ее длительность? Как часто нужно повторять ЭГДС?*

Ответ. Прием тройной антитромботической терапии ассоциируется со значительным повышением риска кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных, поэтому всем больным, получающим такое лечение, показано профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы. Препараты следует назначать на весь срок приема тройной антитромботической терапии; обычно достаточно однократного приема препарата ИПП на ночь.

Есть ряд нюансов медикаментозной профилактики ЖКК, о которых следует помнить:

- Ингибиторы протонной помпы эффективнее H₂-гистаминовых блокаторов в профилактике и лечении аспириин-индуцированных гастроэнтеропатий.

- Хотя четких доказательств снижения эффективности клопидогрела на фоне сопутствующего приема ингибиторов протонной помпы нет, предпочтительно использовать пантопразол как препарат с наименьшим фармакокинетическим взаимодействием с клопидогрелом.
 - У «острых» пациентов целесообразно использование парентеральных форм ИПП или фамотидина.
 - Применение кишечнорастворимых и буферных форм аспирина не снижает риск ЖКК.
 - Длительная терапия ИПП может приводить к гипомагниемии (особенно на фоне сопутствующего приема петлевых или тиазидных диуретиков).
 - Сочетанное применение варфарина и ИПП увеличивает риск развития остеопороза и, соответственно, переломов костей. Пациенты с факторами риска остеопороза должны получать адекватную терапию витамином Д и препаратами кальция.
- Четких указаний об оптимальной кратности проведения ЭГДС в литературе нет. Мы рекомендуем проводить ЭГДС:
- перед плановыми эндоваскулярными вмешательствами;
 - через месяц после начала тройной антитромботической терапии, поскольку эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ, как правило, возникает в ранние сроки терапии аспирином и клопидогрелом и часто склонно к спонтанной ремиссии (т.н. феномен «адаптации слизистой»);
 - далее 1 раз в 6 мес. (в периоды сезонных обострений эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ – весной и осенью);
 - при появлении симптомов диспепсии.

Вопрос. Как часто в РФ встречаются пациенты, имеющие повышенную чувствительность к варфарину, и чем она обусловлена?

Ответ. Крайне выраженная вариабельность антикоагулянтного ответа на прием одной и той же дозы варфарина обусловлена особенностями механизма действия и фармакокинетики этого препарата.

Варфарин ингибирует 1-ю субъединицу фермента витамин-К-эпоксидредуктазы (VKORC1), участвующего в карбоксилировании четырех витамин-К-зависимых факторов системы свертывания крови (II, VII, IX и X), а также протеина С и протеина S. При терапии варфарин образующиеся в печени факторы свертывания содержат сниженное количество остатков аминокислоты g-карбоксиглутамина. Такие факторы хуже активируются в кальций-зависимых реакциях системы свертывания, что и приводит к развитию состояния гипокоагуляции.

После всасывания в тощей кишке часть варфарина связывается с плазменным альбумином, экскретируясь с мочой (не более 1% препарата). Молекулы свободного варфарина метаболизируются в печени путем гидроксилирования при участии ряда изоферментов цитохрома Р-450 с образованием неактивных метаболитов. Варфарин представляет собой рацемическую смесь S- и R-энантиомеров, которые метаболизируются различными изоферментами цитохрома Р-450 и существенно отличаются по антикоагулянтной активности (S-варфарин в 5 раз активнее R-варфарина). S-энантиомер метаболизируется в основном изоферментом CYP2C9, R-энантиомер – CYP1A1, CYP2C19, CYP1A2. Таким образом, любые состояния организма, влияющие на всасывание, метаболизацию, выведение варфарина, а также на исходную активность молекулы-мишени (VKORC1), концентрацию витамина К и другие процессы синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания, могут влиять на эффект варфарина.

Согласно произведенным расчетам различные клинические факторы на 17% определяют дозу варфарина. Среди них наибольшее значение имеют такие параметры, как:

- пол, возраст (у пациентов старше 70 лет чувствительность к варфарину выше);
- заболевания печени, в т.ч. ее поражение на фоне ХСН (нарушение синтетической функции печени приводит к повышению степени гипокоагуляции за счет снижения исходной концентрации факторов свертывания);

- почечная дисфункция (нарушение экскреции варфарина, его накопление и, соответственно, усиление гипокоагуляции);
- заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания витамина К (исходный дефицит витамина К определяет снижение концентрации полноценных факторов свертывания);
- снижение массы тела менее 60 кг, снижение уровня белка в плазме (повышение концентрации варфарина у таких больных);
- ранний послеоперационный период (кровопотеря);
- различные лекарственные и пищевые взаимодействия (ряд лекарственных препаратов конкурентно ингибирует цитохромы, приводя к накоплению варфарина в крови; такой же эффект вызывает прием алкоголя); наибольшее значение имеет сопутствующий прием амиодарона, статинов и т. н. азолов. Усиливает действие варфарина одновременный прием в пищу (в т. ч. в виде БАДов) чеснока, шалфея, папайи, гинкго, а также тонизирующих напитков, содержащих хинин.

Однако в наибольшей степени доза варфарина определяется генетическими особенностями пациента (суммация известных на сегодняшний день клинических и генетических факторов на 56% детерминирует дозу варфарина).

Самым значимым генетическим фактором на сегодняшний день считается полиморфизм промоторной зоны гена, кодирующего витамин-К-эпоксидредуктазу (VKORC-1) – молекулу-мишень варфарина. В промоторной зоне этого гена было выявлено около 10 полиморфизмов, разделенных на 5 основных гаплотипов. (Промотор – регуляторная, не кодирующая область гена, которая участвует в регуляции экспрессии гена, т. е. от промотора зависит, сколько в конечном итоге образуется соответствующего белкового продукта.) К группе А относятся гаплотипы, которые ассоциированы с повышенной чувствительностью к варфарину. Промотор такого гена обуславливает меньшую активность экспрессии гена и, соответственно, меньшее количество фермента. Следовательно, и полно-

ценных факторов свертывания образуется меньше. Группа В объединяет гаплотипы «низкой чувствительности к варфарину», нуклеотидная последовательность промоторной зоны которых обуславливает синтез большего количества фермента. По результатам проведенных исследований поддерживающая доза варфарина у гомозиготных носителей этих гаплотипов (AA и BB) различается более чем вдвое.

Однако в последнее время было показано, что наибольшую клиническую значимость имеет носительство полиморфного аллеля гена VKORC1, в котором в промоторной области в позиции 1639 нуклеотид G заменен на А. По результатам российского многоцентрового исследования ВАРФАГЕН в европейской части РФ частота генотипа AA составляет 15,9%, GA – 44,9% (всего полиморфный аллель встречается у 60,9% пациентов, получающих варфарин).

Еще одним значимым генетическим фактором, определяющим дозу варфарина, является носительство того или иного полиморфного аллеля гена CYP2C9. Носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к синтезу фермента со сниженной функциональной активностью (причем у носителей аллеля CYP2C9*3 функция страдает наиболее сильно). Следовательно, носители аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 являются «медленными метаболиторами» варфарина, препарат накапливается в организме и развивается более выраженная гипокоагуляция. По данным исследования ВАРФАГЕН, 31,8% пациентов, получающих варфарин, являются носителями хотя бы одного аллеля медленного метаболизма варфарина.

Безусловно, один и тот же человек может быть носителем полиморфизмов обоих описанных генов. Так, в исследовании ВАРФАГЕН частота комбинаций генотипов с наибольшей чувствительностью к варфарину (AA VKORC1 + CYP2C9*2/*2 + CYP2C9*3/*3 + CYP2C9*2/*3) составила 19,4%.

Цитохром CYP4F2, по-видимому, функционирует как оксидаза витамина К, что опосредо-

ванно влияет на синтез факторов свертывания. Носительство дикого генотипа по полиморфизму CYP4F2 V433M (rs2108622 C>T) ассоциируется с большей чувствительностью к варфарину. Данные о распространенности этого полиморфизма в РФ нет; среди европейской и азиатской популяций аллель T встречается у 30% людей (соответственно «дикий тип» у 70%).

Напомним, что одним из ключевых процессов активации ряда факторов свертывания является карбоксилирование остатков гамма-глутаминовой кислоты в полипептидных цепях этих белков. Эту функцию выполняет гамма-глутамил карбоксилаза (GGCX), мембранный белок эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи, а VKORC лишь обеспечивает этот процесс восстановленной формой кофактора. Полиморфизм в гене GGCX rs11676382 C>G ассоциируется с повышением чувствительности к варфарину. В популяции, на 78% состоящей из европейцев, его распространенность составила 14%; распространенность этого полиморфизма у жителей РФ не оценивалась.

Вопрос. *Какую пользу пациенту приносит подбор терапевтической дозы варфарина на основе исследования его фармакогенетики? Кому из пациентов рекомендуется это исследование?*

Ответ. Подбор терапевтической дозы варфарина на основе фармакогенетического исследования позволяет:

- снизить время до достижения целевого значения МНО;
- снизить время до достижения устойчивого значения МНО в пределах целевого диапазона (соответственно, если подбор дозы проводится в стационаре, уменьшить длительность госпитализации);
- уменьшить количество коррекций дозы варфарина;
- увеличить время пребывания пациента в терапевтическом диапазоне МНО в течение первых 6–8 нед. лечения (в дальнейшем эти показатели выравниваются независимо от способа подбора дозы варфарина);

– снизить вероятность избыточной гипокоагуляции (в первую очередь бессимптомного повышения МНО более 4). Известно, что геморагические осложнения на фоне терапии варфарином чаще всего происходят в начале лечения, когда больше всего вероятность передозировать варфарин. В некоторых исследованиях было показано, что использование фармакогенетического подхода позволяет снизить частоту развития кровотечений, в т.ч. больших.

Выявление носительства аллелей, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину, должно приводить не только к снижению стартовой дозы варфарина, но и к более осторожному наращиванию дозы в процессе ее титрации.

Важно, что в большей степени перечисленные преимущества проявляются не в общей популяции, а у пациентов-носителей генотипов, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину. Именно эти больные получают наибольшие преимущества при использовании фармакогенетического метода подбора дозы варфарина.

Данных о снижении частоты тромбэмболических осложнений при использовании фармакогенетического подхода до настоящего момента не получено.

Известно, что носительство полиморфизмов «повышенной чувствительности к варфарину» приводит не только к снижению терапевтической дозы варфарина, но и к значительным колебаниям МНО за пределы целевого диапазона. Возможно, у таких больных в ряде ситуаций стоит предпочесть использование т.н. новых антикоагулянтов, фармакодинамика и фармакокинетика которых не имеет такой зависимости от генетических факторов.

Рутинное проведение генотипирования перед началом приема варфарина у пациентов, которые его ранее не получали («наивных»), пока не рекомендовано кардиологическими ассоциациями (хотя такая ситуация может измениться в связи с публикациями результатов ряда рандомизированных исследований при срав-

нении стандартного и фармакогенетического подходов к подбору дозы варфарина в конце 2013 г.). Однако безусловная значимость носительства полиморфных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1 заставила FDA рекомендовать производителям внести в инструкцию комментарий о том, что результаты фармакогенетического исследования может быть полезно при подборе дозы варфарина.

Поскольку основные преимущества фармакогенетического подхода проявляются на начальном этапе терапии варфарином, его использование целесообразно в том случае, если результаты могут быть получены в течение первых нескольких дней от начала лечения. Теоретически, наибольшую пользу от скорейшего достижения целевых значений МНО должны получать пациенты с максимальным риском геморрагических и/или тромбоемболических осложнений, однако это предположение пока не доказано в рандомизированных исследованиях.

Вопрос. Можно ли использовать шкалу HAS-BLED для оценки риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом?

Ответ. Шкала HAS-BLED была разработана для пациентов, принимающих антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий. В общем случае у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST рекомендуют использовать шкалу CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org).

Однако шкала HAS-BLED может быть использована в случае необходимости длительного приема тройной или двойной антитромботической терапии, одним из компонентов которой является варфарин. Эта ситуация возможна у пациентов с ФП, перенесших ОКС или плановое стентирование коронарных артерий. Это допущение основано как на мнении экспертов, так и на результатах нескольких обсервационных исследований, продемонстрировавших высокую предсказательную ценность индекса HAS-BLED в отношении развития больших кровотечений у пациентов с ФП и ОКС, получающих тройную антитромботическую терапию.

Таблица 1
Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

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

Примечание. Риск геморрагических осложнений считается высоким при сумме баллов ≥ 3 .

Оценив риск кровотечений по шкале HAS-BLED, в ряде ситуаций можно выбрать оптимальную тактику в отношении эндоваскулярного вмешательства вообще и сопутствующей антитромботической терапии в частности.

- У пациентов с высоким риском кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) и показаниями к длительной антикоагулянтной терапии в случае выполнения стентирования оптимальной стратегией является выбор голометаллического стента, что позволяет сократить срок приема тройной антитромботической терапии до 1 мес. Если все же был имплантирован стент с лекарственным покрытием, тройную терапию следует использовать в течение ≥ 3 мес., если стент покрыт сиролимусом, эверолимусом или

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

Калькулятор CHA2DS2-VASc On-line

Калькулятор HAS-BLED On-line

Калькулятор расчёта дозы Варфарина On-line

Вопросы-ответы специалиста

Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию

Анонсы Антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика переходящих ишемических атак и инсультов; профилактика послепериферических тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговым кровоизлиянием. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желателно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной почечной недостаточности, мутации гена кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического протеина С или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: зоонофиллия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед, рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: апрель 2014.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

реклама

такролимусом, либо ≥ 6 мес., если стент покрыт паклитакселом.

- Если ЧКВ выполнена пациенту с ФП, ОКС и низким риском неблагоприятного исхода (сумма баллов по шкале GRACE менее 118 баллов), в дальнейшем пациент может быть переведен на монотерапию варфарином.
- При многососудистом поражении коронарного русла предпочтительнее выполнять АКШ, дабы избежать длительной тройной терапии.
- У пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском кровотечений следует оценить целесообразность проведения процедуры и, возможно, предпочесть консервативное лечение.

Вопрос. Можно ли использовать «новые» пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у пациентов с фибрилляцией предсердий вместе с двойной антитромбоцитарной терапией у больных, переживших ОКС и ЧКВ с установкой стента?

Ответ. На настоящий момент единственным антикоагулянтом, для которого существует доказательная база о возможности комбинированного назначения с аспирином и клопидогрелом при ФП, является варфарин.

Результаты проведенных клинических испытаний «новых антикоагулянтов» свидетельствуют о том, что:

- у пациентов с ФП на фоне приема варфарина риск ИМ снижается, дабигатрана – с тенденцией к увеличению по сравнению с варфарином, апиксабана и ривароксабана – не меняется;
- прием «новых» антикоагулянтов в адекватных ФП дозах (дабигатрана 110 мг 2 раза в день и 150 мг 2 раза в день в исследовании RE-DEEM, апиксабана 5 мг 2 раза в день в исследовании APPRAISE-2) у пациентов с ОКС в составе тройной терапии приводил к недопустимому в клинической практике повышению риска кровотечений без значимого уменьшения частоты тромботических осложнений; в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51, продемонстрировавшем

снижение общей смертности при добавлении к терапии аспирином и клопидогрелом ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с ОКС используемая доза ривароксабана была значительно ниже той, которая исследовалась у пациентов с ФП (15 или 20 мг).

В рекомендациях АНН/АСС/НРС 2014 г. по лечению ФП указано, что у пациентов с ОКС и ФП следует использовать варфарин. В европейских рекомендациях 2012 г. возможность комбинированного применения НОАК и двойной антитромбоцитарной терапии имеет класс рекомендаций IIb.

Назначение тройной терапии *аспирин + клопидогрел + варфарин* оправданно у пациентов с ОКС или у больных со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ, только в случае наличия показаний к длительной терапии пероральными антикоагулянтами:

- при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбоэмболических осложнений (CHA2DS2-VASc ≥ 2),
 - при ТЭЛА/тромбозе глубоких вен,
 - при тромбозе полости ЛЖ,
 - при наличии искусственных клапанов сердца.
- Принимая во внимание существенное повышение риска кровотечений на фоне такого лечения, следует соблюдать следующие условия:
- в случае проведения ЧКВ на фоне варфарина использовать лучевой доступ;
 - применять тройную терапию максимально короткое время (длительность терапии определяется типом имплантированного стента и риском кровотечений);
 - использовать минимальные эффективные дозы аспирина (75–80 мг/сут);
 - поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2,0–2,5), чаще контролировать МНО;
 - назначать гастропротекторы.

Важно помнить, что празугрел и тикагрелор не изучены в комбинации ни с варфарином, ни с «новыми» антикоагулянтами. Этих комбинаций разумнее избегать.

