

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

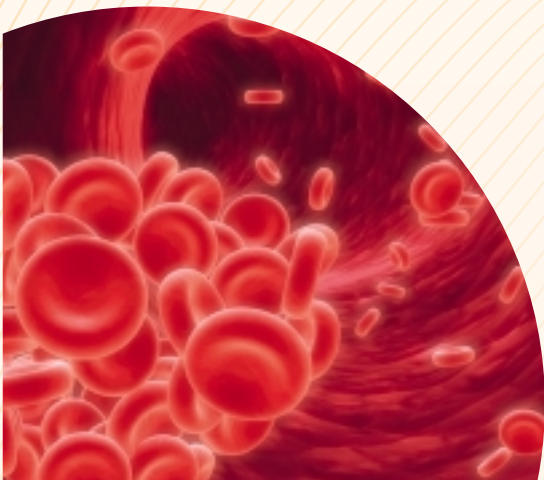
2 • 2017

WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU



ИЗУЧЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА, ЗАЩИТА ДЛЯ ПАЦИЕНТА¹

Эффиент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



THE 100 TOP 1000 COMPANIES

Состав. Присутств. гидроксидов 1,407(0,28) кг, комплексированных соединений 1,307(0,28) кг.

Восстановление и применение. Для предупреждения рецидивов после изъятия из пациента с острой коронарной энцефалопатией (ОКЭ), который перенесет предшествующий инфаркт миокарда на фоне патологии с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБС/ST), контролируются все предшествующие коронарные вмешательства. Пациентам с инфарктом миокарда: первичными сегмента ST (ИМБС/ST), которые перенесли первичную или вторичную профилактику коронарной реваскуляризации. Для предупреждения рецидива stroke при острой коронарной энцефалопатии (ОКЭ).

[illegible]

Прогнозирования. Классификационные критерии в задачу могут влиять следующим образом: при наличии информации о состоянии системы, позволяющей различать классы, прогнозирование становится задачей классификации, которую можно решить с помощью методов машинного обучения.

[illegible][illegible]

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.
Барбитураты в сочетании с алкоголем вызывают усиление риска кровотечения. Неизбирательные антикоагулянты (варфарин, ГИПВ), хронометрические препараты не исследовались. В связи с возможностью усиления риска кровотечения, применение ГИПВ и препаратов для лечения эпилепсии (содержат карбамазепим) должно проводиться с особой осторожностью. Психотропные средства, стимулирующие активность ЦНС. Препараты с антихолинэргическим эффектом (ГПВ), у пациентов с синдромом Чадаски могут вызвать усиление симптомов.

[illegible]

Бережливость и первый грузовой автомобиль.
Самые интересные исследования проводились, конечно же, над теми, кто перешел с троллейбуса и городского транспорта на личный автомобиль. Далеко не все приняли решение приобрести их корректно или правильно, сразу после того, как они стали в финансовое состояние пользоваться при наличии кредита для покупки машины.

[illegible]

Побочные реакции токсоратического характера. Вырушения из стороны органов зрения. Венозные ($>10\%$ и $<1\%$) кровоизлияния в сетчатку. Вырушения из стороны слухового аппарата ($>1\%$ и $<10\%$) - тиннитус. Вырушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и кровообращения. Частота ($>1\%$ и $<10\%$) - одышка, артериальная гипертензия ($>10\%$ и $<10\%$), тахикардия.

[illegible]

Поблизости реканов вегетационного характера. Наряду со степью в долине преобладают леса. Частота $>P=1$ и $<P=0$ имеют значения $>0,57$ и $<0,19$ соответственно (доказательство гипотезы: $<0,1$ 100%). В долине из степи в долину преобладают леса. Частота $>P=1$ и $<P=0$ имеют значения $>0,57$ и $<0,19$ соответственно (доказательство гипотезы: $<0,1$ 100%). В долине из степи в долину преобладают леса. Частота $>P=1$ и $<P=0$ имеют значения $>0,57$ и $<0,19$ соответственно (доказательство гипотезы: $<0,1$ 100%).

Специфичные токсичные реакции. Редко аллергия, тошнота, головная боль, зуд, крапивница (частота $>0,01\%$ и $<0,1\%$). Редко токсичные пруриты крапивница частота $<0,01\%$.

Передопределенная. Сериализованные объекты". Авторизация доступа является элементом управления классом ГТУ с идентификатором (ID) и является (то) объектом доступа и является модификатором.

Формальность: габитус, посылка теневой долиной

*Дополнительной информации покурсы, обратитесь к куратору и методическому руководителю государственного центра ИИ «Юридический институт» Высшей школы экономики.

Эффиент
прасугрел таблетки

1. Robert Wilcox et al. *Current Medical Research and Opinion*, 20:11, 2193-2205. 2. Walter SO, Braunholtz E, McCabe TA, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;357(20):2004-15. 3. Samer O Saini, Philip Schumfeld, Julie Kaufbach, Mark C Dubinsky. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases. *Biomarkers & Clinical Interventions* 2009;1(1):1-10. 4. Mphahlele, W. R. *Thrombosis and Haemostasis*, 2009;89(1):1-10.

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

Ю.А. ФЕДОТКИНА, Е.П. ПАНЧЕНКО
Тромбозы в онкологии. Часть 2 **3**

А.М. ЗУДИН, А.Г. ФАЙБУШЕВИЧ
Опыт применения эноксапарина натрия
в амбулаторной практике у пациентов
с окклюзирующим тромбозом глубоких вен **13**

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

М.Ю. ГИЛЯРОВ, Е.В. КОНСТАНТИНОВА
Новые перспективы антитромботической
терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий,
перенесших стентирование коронарных
артерий: возможности дабигатрана **21**

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА

Е.П. ПАНЧЕНКО
Изменились ли наши представления
о необходимости клопидогреля в лечении
кардиологических больных с появлением
более мощных антиагрегантов? **32**

П.С. ЛАГУТА, Е.П. ПАНЧЕНКО
Место прасургела среди других
ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов **43**

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Н.А. ВОРОБЬЕВА
Роль антитромбина в диагностике
и интенсивной терапии острого
ДВС-синдрома (обзор литературы
и данные реальной клинической практики) **53**

**Н.В. ЛОМАКИН, А.Б. СУМАРКОВ, Ю.В. ДОЦЕНКО,
И.А. УЧИТЕЛЬ, Л.И. БУРЯЧКОВСКАЯ**
Индивидуальный подход к применению
антитромбоцитарной терапии.
На что опереться в решении? **70**

А.Л. КОМАРОВ
Клинический разбор пациента
с рецидивирующими венозными
тромбозомболическими осложнениями **79**

ДИАГНОСТИКА

Т.В. ВАВИЛОВА
Как построить программу
лабораторного обследования
больного с нарушениями
в свертывании крови **95**

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**А.Е. ЗОТИКОВ, А.С. ИВАНДАЕВ,
А.В. КОЖАНОВА, И.Е. ТИМИНА, В.М. АЛЕКСАНЯН**
Экстракорпоральная резекция
атеросклеротической аневризмы почечной
артерии с ортотопической
реплантацией почки **109**

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

**Е.С. КРОПАЧЕВА, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ,
А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО**
Эффективность длительной
терапии варфарином: влияние
на частоту ишемических нарушений
мозгового кровообращения и клинические
предикторы их развития (результаты
проспективного 10-летнего наблюдения) **115**

А.В. МАЗУРОВ
Оборот тромбоцитов и атеротромбоз **131**

Низкомолекулярные гепарины:
оригинальные препараты и их биоаналоги —
выбор в клинической практике. Семинар **142**

Правила предоставления
материалов в журнал «Атеротромбоз» **152**

АТЕРОТРОМБОЗ

16+

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

remedium@remedium.ru



Главный редактор

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Заместители гл. редактора

Е.П. Панченко, д.м.н., профессор, *И.С. Явелов*, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор

В.В. Кухарчук, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор

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

В.И. Скворцова, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

С.В. Шалаев, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.В. Вавилова, д.м.н.

Н.А. Воробьева, д.м.н., профессор

Д.А. Затейщиков, д.м.н., профессор

А.Е. Зотиков, д.м.н., профессор

А.Л. Комаров, д.м.н.

П.С. Лагута, к.м.н.

А.В. Мазуров, д.м.н., профессор

Л.П. Папаян, д.м.н., профессор

В.Е. Синицын, д.м.н., профессор

Л.В. Стаховская, д.м.н., профессор

А.В. Фонакин, д.м.н., профессор

Национальное общество по атеротромбозу.

Тел.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44, (499) 263-24-53

www.noat.ru, www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

Выпуск издания подготовлен ООО «Ремедиум».

Ответственный за выпуск: *А.Н. Хитров*, khitrov@remedium.ru

Ответственный секретарь: *М.Н. Панарина*

По вопросам размещения рекламы: (495) 780-34-25

Москва, ул. Бакунинская, д.71, стр. 10

Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук согласно письму Департамента аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России от 01.12.2015 № 13-6518.

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.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИН№ФС77-50962

от 27 августа 2012 г. Подписано в печать: 04.12.2017. Тираж: 12 000 экз.

ТРОМБОЗЫ В ОНКОЛОГИИ. ЧАСТЬ 2

Ю.А. ФЕДОТКИНА, Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Минздрава России

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, а также повышает риск развития артериального тромбоза, преимущественно в коронарном и цереброваскулярном русле. Среди патогенетических механизмов развития данных осложнений рассматривают прямой токсический эффект на эндотелий у некоторых групп химиопрепаратов, прокоагуляционный эффект опухоли, угнетение эндогенного фибринолиза и повышение агрегации тромбоцитов. Статья представлена в двух частях. В первой рассматривались особенности состояния гемостаза при онкологическом заболевании, некоторые механизмы патогенеза развития артериальных и венозных тромбозов, а также особенности развития и лечения онкологических пациентов с развитием артериальных тромбозов. Во второй части представлен обзор литературы по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с онкологическим заболеванием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальные тромбозы, онкологические больные, профилактика, лечение

THROMBOSIS IN CANCER. PART 2

Yu.A. FEDOTKINA, E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

Myasnikov Clinical Cardiology Institute of the Ministry of Health of Russia

Cancer is one of the most significant risk factors for the development of venous thromboembolic complications, and also increases the risk of arterial thrombosis mainly in the coronary and cerebrovascular arteries. The article aimed to examine the direct toxic effects on vascular endothelium demonstrated by specific classes of chemotherapeutic drugs, tumor procoagulant effect, inhibition of endogenous fibrinolysis, and increased platelet aggregation among the pathogenetic mechanisms of these complications. The article is presented in two parts. The first part examines the traits of the hemostasis state in cancer, some pathogenetic mechanisms of arterial and venous thrombosis, and the management of cancer patients with the arterial thrombosis. The second part provides a review of the literature on the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolic complications.

KEYWORDS: arterial thrombosis, cancer patients, prevention, treatment

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) объединяют тромбоз вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Онкологические заболевания — один

из наиболее значимых факторов риска ВТЭО. По данным Khorana, ВТЭО возникают у 4—20% онкологических больных. Среди факторов, способствующих возникновению ВТЭО, выделяют следующие [1]:

1. Факторы, ассоциированные с онкологическим заболеванием: первичная локализация опу-

холевого процесса (наиболее часто при раке поджелудочной железы, головного мозга, желудка, легких, лимфоме, миеломе). Гистология (некоторые виды аденокарцином). Клиническая стадия процесса (наличие метастазов), время, прошедшее после установки диагноза рака.

2. Факторы, связанные с пациентом: демографические (пожилой возраст, женский пол), наличие сопутствующих заболеваний (инфекции, хронические заболевания почек, ХОБЛ, атеротромботические заболевания, ожирение). Анамнез ВТЭО, наличие врожденной тромбофилии, ограничение подвижности.

3. Факторы, связанные с лечением: массивные хирургические операции, госпитализация, длительный постельный режим, химиотерапия, антиангиогенные препараты (талидомид, леналидомид), гормональная терапия, установка центрального венозного катетера, гемотрансфузии.

4. Биохимические показатели, изменения в которых ассоциируются с повышенным риском ВТЭО: количество тромбоцитов, лейкоцитов, снижение гемоглобина, повышение Д-димера, продуктов активации протромбина, растворимого Р-селектина, тромбинообразования, а также повышение содержания микроцатиц — носителей тканевого фактора.

Диагностика ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных проводится по общим принципам [2, 6], а отрицательный Д-димер имеет такое же диагностическое значение. С другой стороны, повышение уровня Д-димера при отсутствии признаков тромбоза любой локализации и других причин для его повышения (недавняя операция, воспалительный процесс, беременность и т. д.) требует проведения онкопоиска.

Из инструментальных методов золотым стандартом в диагностике ТЭЛА является мультиспиральная компьютерная томография с

введением контраста, а для ТГВ — ультразвуковое дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) вен.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Во всех шкалах по оценке риска ВТЭО наличие онкологического заболевания имеет максимальную значимость в баллах. Профилактику ВТЭО у госпитализированных онкологических больных следует проводить на основе оценки индивидуального риска пациента, для этого эксперты разработали несколько шкал (*табл. 1*)

Шкала оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию, представлена в *таблице 2*. Эксперты American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology и National Comprehensive Cancer Network при принятии решения о необходимости профилактики ВТЭО рекомендуют выделять пациентов с высоким и низким риском.

Профилактика ВТЭО проводится антикоагулянтами, перед ее началом у каждого пациента необходимо оценить риск кровотечений.

Факторами риска кровотечений у онкологических пациентов являются наличие массивного опухолевого процесса с распадом тканей, опухоли, локализованные в области шеи, головы, а также обильно васкуляризированные опухоли. Опасность представляют и многочисленные эрозии, расширенный объем онкологических операций с формированием обширных раневых поверхностей с массой пересеченных и коагулированных или перевязанных сосудов, а также возможность развития постгеморрагической коагулопатии.

Поэтому при обширных онкологических операциях необходимость снижения риска ВТЭО следует соотносить с риском развития геморрагических осложнений (ГО).

ТАБЛИЦА 1. Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных

Фактор риска	Число баллов
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 минут)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанного с операцией	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м ²)	1
<i>Примечание. Доказана польза профилактики у больных с суммой баллов ≥ 4 [3].</i>	

ТАБЛИЦА 2. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию [3, 4]

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
— Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
— Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м ²)	1
<i>Риск развития ВТЭО за 2—5 мес. (%)</i>	
Высокий риск: сумма баллов ≥ 3	6,7—7,1
Средний риск: сумма баллов 1—2	1,8—2
Низкий риск: сумма баллов 0	0,3—0,8

К факторам риска послеоперационных ГО относят следующие показатели: возраст старше 75 лет; наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений; наличие в анамнезе язвенной болезни; геморрагический инсульт в анамнезе; хронические заболевания печени или почек с тяжелой функциональной недостаточностью; образование стрессовых язв в желудочно-кишечном тракте; одновременная терапия антиагрегантами; коагулопатии (в т. ч. ДВС-синдром); медикаментозная гипокоагуляция ($\text{МНО} > 3$ и/или $\text{АЧТВ} > 120$ сек).

Основной мерой профилактики ГО является тщательный интраоперационный гемостаз.

ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГНУТЫХ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ВТЭО — самая частая причина смерти пациентов, оперированных по поводу онкологии. Для онкологических пациентов, подвергнутых хирургическому лечению, рекомендо-

вана профилактика ВТЭО. Она включает в себя и механические (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы), и медикаментозные способы, применение которых зависит от баланса рисков ВТЭО и ГО. Во всех случаях рекомендована ранняя активизация пациентов. С учетом высокого риска ВТЭО у онкобольных и возможности наличия бессимптомного или малосимптомного ТГВ рекомендуется выполнение ультразвукового компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей перед хирургическим вмешательством, а также после постельного режима свыше 3 дней и перед активизацией [2].

Профилактика ВТЭО должна проводиться перед операцией и как минимум в течение 4 недель после хирургического вмешательства. Вид профилактики, ее начало и продолжительность должны определяться в индивидуальном порядке в зависимости от локализации опухолевого процесса, характера хирургического вмешательства, вероятной кровопотери и длительности иммобилизации после оперативного лечения. Препараты и их дозы для профилактики и лечения ВТЭО представлены в *таблице 3*.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПЛАНОВОЙ ОНКОХИРУРГИИ

Эксперты рекомендуют придерживаться следующих рекомендаций при проведении хирургического лечения онкологических заболеваний.

1. При низком риске ВТЭО и планировании небольших по объему онкохирургических операций, сопровождающихся ранней активизацией пациентов в день операции или на первые сутки после операции (резекция щитовид-

ной железы, мастэктомия, широкое иссечение меланомы и т. п.), достаточно ранней активизации больных.

2. При умеренном риске ВТЭО и планировании стандартных полостных или внеполостных хирургических вмешательств показано введение профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

3. При выполнении длительных и травматичных абдоминальных, торакальных, онкоурологических, онкоортопедических операций, а также при высоком риске тромботических осложнений при внеполостных операциях показано введение профилактических доз парентеральных антикоагулянтов.

4. При планировании обширных травматичных операций с предполагаемой массивной кровопотерей предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии факторов риска развития ВТЭО. Введение антикоагулянтов может быть начато в ближайшие после операции сутки периода при отсутствии признаков послеоперационного кровотечения.

5. При длительной послеоперационной иммобилизации (свыше 3 суток) ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены необходимо повторить перед активизацией больного даже в случае проведения профилактики антикоагулянтами.

Целесообразность и способ профилактики ВТЭО определяется соотношением риска ВТЭО и ГО [2].

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В НЕОТЛОЖНОЙ ОНКОХИРУРГИИ

Все онкохирургические больные, которые оперируются в неотложном порядке, относятся к группе высокого риска ВТЭО. В зависимо-

**ТАБЛИЦА 3. Рекомендованные дозы антикоагулянтов
для профилактики и лечения ВТЭО у онкологических больных [14]**

Терапия	Дозы
<i>Профилактика</i>	
<i>Госпитализированные больные¹</i>	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ каждые 8 ч ²
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в день
Эноксапарин	40 мг 1 раз в день
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в день
<i>Хирургические пациенты^{1,3}</i>	
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ за 2—4 ч перед операцией и каждые 8 ч после или 5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после ²
Дальтепарин	2500 МЕ за 2—4 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после или 5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после
Эноксапарин	20 мг за 2—4 ч перед операцией и 40 мг 1 раз в день после либо 40 мг за 10—12 ч перед операцией и 40 мг 1 раз в день после.
Фондапаринукс	2,5 мг ежедневно 1 раз в день перед оперативным лечением и через 6—8 ч после
<i>Лечение ВТЭО</i>	
<i>Начало</i>	
Нефракционированный гепарин	80 МЕ/кг в/в болюс, затем 18 МЕ/кг в/в в час под контролем аРТТ
Дальтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 ч либо 200 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч либо 1,5 мг/кг 1 раз в день
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Фондапаринукс	Менее 50 кг 5 мг 1 раз в день, 50—100 кг 7,5 мг 1 раз в день, более 100 кг 10 мг 1 раз в день
<i>Продленная терапия</i>	
Дальтепарин	200 МЕ/кг 1 раз в день 1 мес, затем 150 МЕ/кг 1 раз в день
Эноксапарин	1,5 мг/кг 1 раз в день либо 1 МЕ/кг каждые 12 ч
Тинзапарин	175 МЕ/кг 1 раз в день
Варфарин	Под контролем МНО (2—3)
¹ Пациенты, находящиеся в стационаре на весь период пребывания в нем до выписки, для хирургических пациентов профилактика должна быть продолжена до 7—10 дней. Длительная профилактика до 4 недель должна быть продолжена у пациентов высокого риска. ² НФГ 5000 МЕ каждые 12 ч также может использоваться, но эта схема менее эффективна. ³ При планировании проводниковой анестезии профилактическая доза НМГ 1 раз в день не должна быть введена позже, чем за 10—12 ч перед инструментальными процедурами, включая эпидуральный катетер. После хирургического вмешательства первая доза НМГ должна быть введена через 6—8 ч после операции. После удаления катетера первая доза НМГ должна быть введена не ранее чем через 2 ч.	

сти от обстоятельств профилактика ВТЭО может быть начата как до, так и после операции. Механические способы профилактики ВТЭО следует начинать до операции.

При наличии срочных показаний к операции и предполагаемой длительности предоперационной подготовки не менее 6 ч следует проводить профилактику ВТЭО в полном объеме (механическая и медикаментозная), аналогично таковой при плановых вмешательствах.

При наличии экстренных показаний к операции (как правило, по поводу перитонита или кровотечения) до- и интраоперационные профилактические мероприятия сводятся к механической профилактике (эластическая компрессия нижних конечностей). Введение антикоагулянтов должно начинаться как можно раньше в послеоперационном периоде, не позднее 12 ч с момента окончания операции. В случае проведения экстренного вмешательства по поводу продолжающегося кровотечения медикаментозная профилактика возможна лишь при верификации адекватного гемостаза и минимальном риске рецидива кровотечения [2].

Длительность профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в онкохирургии

Эластическую компрессию нижних конечностей следует продолжать до полного восстановления двигательной активности.

Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться до выписки, но не менее 7–10 суток после операции. У больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продление медикаментозной профилактики до 28–35 суток вне зависимости от сроков выписки из стационара, если нет противопоказаний. Для длительной профилактики ВТЭО в этих ситуациях следует использовать препараты НМГ [2].

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ И ДРУГУЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ

После оценки риска ВТЭО в соответствии со шкалой, представленной в *таблице 2*, при наличии показаний следует начинать профилактику. Средством выбора у онкологических больных, не имеющих чрезмерно высокого риска кровотечений, является парентеральное введение антикоагулянтов (препаратов гепарина или фондапаринукса натрия). В отдельных случаях возможно применение антагонистов витамина К (АВК). При наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов следует применять механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы). У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться. Если было начато использование профилактических доз антикоагулянтов, их следует продолжать, пока сохраняются факторы риска ВТЭО и отсутствуют противопоказания. У больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, кроме указанных в *таблице 2* предрасполагающих факторов, следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО: оперативное вмешательство, проводимое в условиях химиотерапии; центральный венозный катетер; особенности лекарственной терапии (сочетание талидомида/леналидомида с дексаметазоном, применение доксорубицина или полихимиотерапии при миеломе у больных как минимум с 2 факторами риска); гормональная терапия (гормонозаместительное лечение, контрацептивы, применение тамоксифена/ралоксифена, использование

диэтилстильбэстрола); особенности образа жизни, наличие вредных привычек (курение, ожирение, низкий уровень физической активности); врожденные тромбофилии; факторы риска при миеломе (М градиент $>1,6$, прогрессирование процесса, высокая вязкость крови).

У госпитализированных больных до начала противоопухолевого лекарственного лечения, а также при появлении новых факторов риска ВТЭО (смена режима химиотерапии, ухудшение соматического статуса пациента, назначение стимуляторов эритропоэза и др.) целесообразно проведение компрессионного дуплексного ангиосканирования вен бассейна нижней полой вены для исключения ТГВ [2]. Венозные тромбозы — частые осложнения и у пациентов, которым проводится химиотерапия в амбулаторных условиях по поводу рака крови, толстой кишки, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы, тем не менее значение профилактики ВТЭО у этой категории пациентов не изучено [5].

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Профилактику ВТЭО у онкопациентов следует проводить после индивидуальной оценки риска. Рутинная тромбопрофилактика не рекомендована пациентам с высоким риском кровотечений, особенно при наличии рака головного мозга [6].

Профилактика ВТЭО рекомендована всем онкологическим пациентам в период стационарного лечения с помощью профилактических доз НМГ или НФГ. Профилактику проводят в течение всего периода госпитализации при отсутствии противопоказаний [7]. Онкопациентам, госпитализированным для хирургического лечения, рекомендована рутинная профилактика ВТЭО с помощью НМГ либо НФГ [7].

Пациентам, подвергнутым большим хирургическим вмешательствам на органах брюш-

ной полости и малого таза по поводу онкологии с дополнительными факторами высокого риска ВТЭО (иммобилизация, ожирение, ВТЭО в анамнезе), рекомендовано продление профилактики с помощью НМГ на период от 4 недель до неопределенно долгого или до возникновения противопоказаний [7].

У отдельных амбулаторных пациентов высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 либо при распространении процесса на поджелудочную железу), получающих химиотерапию, возможно проведение профилактики ВТЭО с помощью НМГ [7].

Всех пациентов с миеломой, получающих талидомин или леналидомид, следует считать пациентами высокого риска ВТЭО, им рекомендована профилактика ВТЭО [7].

У больных высокого риска возможность профилактики ВТЭО может обсуждаться даже при наличии тромбоцитопении. Снижение количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее рассматривается как относительное противопоказание к проведению медикаментозной тромбопрофилактики [7].

Рутинное использование антикоагулянтов для профилактики катетер-индуцированных тромбозов не рекомендовано [7].

У пациентов без анамнеза ВТЭО, получающих для лечения рака вспомогательную гормональную терапию, рутинная тромбопрофилактика не рекомендована [7].

У онкологических больных без ВТЭО в прошлом проведение тромбопрофилактики с целью увеличения продолжительности жизни не рекомендовано [7].

ЛЕЧЕНИЕ ВТЭО У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

При развитии ВТЭО, ассоциированных с онкологическим заболеванием, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии.

У данной категории пациентов длительное применение НМГ имеет преимущество по сравнению с антагонистами витамина К (АВК). При наличии обоснованного подозрения на ВТЭО парентеральное введение антикоагулянтов следует начать еще до верификации диагноза (в условиях, когда дальнейшая тактика ведения больного еще не определена, разумно использовать НФГ).

В настоящее время нет убедительных доказательств пользы от применения тромболиза у онкологических больных с ТЭЛА и нестабильной гемодинамикой. Прежде всего, это связано с риском кровотечения. Тем не менее из-за высокого риска смерти от ТЭЛА не следует полностью исключать возможность применения тромболиза у отдельных больных с учетом возможного риска кровотечения и ожидаемой продолжительности жизни, связанной с онкологическим процессом. Следует иметь в виду, что у больных с раком мозга и метастазами тромболитическая терапия противопоказана. Возможно применение и хирургической эмболектomie, однако данное вмешательство повышает риск смерти, а искусственное кровообращение требует агрессивной антикоагуляции.

Лечение острого эпизода ВТЭО у гемодинамически стабильного больного состоит в назначении НМГ в течение 3–6 месяцев. Применение НМГ эффективнее антагонистов витамина К (АВК) в отношении динамики и рецидивов ВТЭО при одинаковой частоте кровотечений и смерти [8]. У больных с онкологическими заболеваниями, получающими антикоагулянты, риск кровотечений в 6 раз выше, чем у обычных больных [8].

Наличие активного онкологического процесса — один из самых сильных факторов риска рецидива ВТЭО, поэтому у этих больных лечение ВТЭО, при отсутствии противопоказаний, должно продолжаться до излече-

ния от рака. При принятии решения о прекращении или продлении лечения антикоагулянтами, выборе препарата следует учитывать достигнутый успех в лечении онкозаболевания, риск рецидива ВТЭО и предпочтения пациента [8].

Пока нет результатов специальных исследований, изучавших эффективность и безопасность т. н. новых или прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этаксилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) у онкологических больных. Эти препараты показали сравнимую с варфарином эффективность у больных ВТЭО и рекомендованы в качестве альтернативы традиционному лечению у больных ТГВ и ТЭЛА без гипотонии и шока. Тем не менее проведенные субанализы онкологических больных, попавших в исследования с дабигатраном и ривароксабаном, показали их эффективность и безопасность, сравнимые с остальными пациентами [9]. Эти данные подтверждают и результаты метаанализа 1 132 онкологических пациентов, которые получали прямые пероральные антикоагулянты [10].

Тем не менее следует учитывать, что к настоящему времени отсутствуют данные по прямому сравнению прямых пероральных антикоагулянтов и НМГ у онкологических больных. Также следует учитывать, что прямые пероральные антикоагулянты отличаются по фармакологическим свойствам, касающимся лекарственных взаимодействий и механизмов выведения из организма, связанных с функцией почек и печени [11].

Имплантация каво-фильтра показана при невозможности проведения антикоагулянтной терапии или при ее неэффективности [12]. При этом как только риск кровотечений уменьшится до приемлемого, необходимо начать использовать антикоагулянты в терапевтических дозах с целью уменьшить вероят-

ность тромбоза фильтра [2]. Специальных исследований, касающихся эффективности и безопасности лечения случайно найденных бессимптомных ТТВ и ТЭЛА, у онкологических больных нет. Необходимость лечения подобных ВТЭО окончательно не ясна. Тем не менее, учитывая высокий риск рецидивов симптомных ВТЭО, подобные венозные тромбозы лечатся так же, как и симптомные.

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

У пациентов с ВТЭО, возникшем на фоне активного онкозаболевания, при отсутствии противопоказаний рекомендовано лечение НМГ продолжительностью до 6 месяцев.

При активном онкологическом процессе антикоагулянтная терапия может быть продолжена неопределенно долго или до излечения от рака, но с учетом риска кровотечения, состояния и пожеланий пациента, отдавая предпочтение к пролонгированию терапии НМГ.

Варфарин и новые (прямые) пероральные антикоагулянты могут быть использованы как альтернатива НМГ, если лечение НМГ по каким-то причинам невозможно.

Имплантация кава-фильтра рекомендована лишь при наличии строгих противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Кава-фильтр при наличии возможности целесообразно удалить сразу при появлении возможности назначить антикоагулянтную терапию.

В остром периоде ВТЭО у пациентов с количеством тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ целесообразно повысить число тромбоцитов до $> 50 \times 10^9/\text{л}$ с целью назначения лечебных доз антикоагулянтов.

У пациентов с количеством тромбоцитов от 25 до $50 \times 10^9/\text{л}$ необходимо проводить более частый мониторинг анализа крови, а вопрос о назначении НМГ решать в индивидуальном порядке на основе баланса риск/польза.

У пациентов с уровнем тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ следует избегать назначения полных доз антикоагулянтов.

Пациентов с бессимптомными ВТЭО следует лечить так же, как и больных с симптомами ВТЭО. В случае ТЭ субсегментарных ветвей ЛА и тромбоза поверхностных вен нижних конечностей решение о назначении антикоагулянтов принимается индивидуально [7].

Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, получающим АВК или прямые пероральные антикоагулянты, при отсутствии противопоказаний следует назначить НМГ.

Онкологическим пациентам с рецидивом ВТЭО, возникшим на терапии НМГ, следует увеличить дозу на 25%. Если получаемая больным доза НМГ была меньше рекомендованной, увеличить ее в соответствии с весом пациента.

Рекомендована имплантация кава-фильтра только в случае абсолютных противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии (активное кровотечение). По возможности использовать съемные фильтры и планировать при первой возможности их удаление [6].

ОНКОПОИСК У ПАЦИЕНТОВ С НЕСПРОВОЦИРОВАННЫМ ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЗОМ

У отдельных больных старше 40 лет с неспровоцированными (идиопатическими) ВТЭО следует иметь в виду проведение онкопоиска (КТ и маммография для женщин). Рутинный онкопоиск не рекомендован.

Онкопоиск (обследование головного мозга, молочных желез, простаты и прямой кишки) [13] следует иметь в виду и у более молодой категории пациентов в случае двустороннего тромбоза глубоких вен нижних конечностей, очень высокого уровня Д-димера или раннего развития рецидива ВТЭО [7].



ИСТОЧНИКИ

1. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Clin Oncol*, 2009, 27:4839–4847.
2. Андрияшкин В.В., Кириенко А.И., Явелов И.С. и соавт. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. 2014: 10–11.
3. Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2005, 352: 969–977.
4. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E. Development and Validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111 (10): 4902–4907.
5. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9: 789–797.
6. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 91–91.
7. Henry G, Watson, David M. Keeling et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology*, 2015, 170: 640–648.
8. Zamorano JL, Lancellotti P, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *EHJ*. doi:10.1093/eurheart/ehw 211.
9. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Hantel S, Feuring M, Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 150–157.
10. Vedovati MC, et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2015, 147: 475–483.
11. Gerotziakas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10: 423–436.
12. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guidelines and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315–352.
13. Alok A. Khorana, Marc Carrier, et al. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 81–91.
14. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2189–2204.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНОКСАПАРИНА НАТРИЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИРУЮЩИМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН

А.М. ЗУДИН, д.м.н., профессор, А.Г. ФАЙБУШЕВИЧ, к.м.н., Российский университет дружбы народов

Представлен опыт применения эноксапарина натрия в амбулаторной практике у пациентов с окклюзирующими тромбозами глубоких вен. В исследование включено две группы пациентов: пациенты первой группы получали нефракционированный гепарин в течение 10—14 суток с последующим переводом пациентов на антагонисты витамина К (варфарин), во второй группе пациенты получали эноксапарин натрия в течение 1 месяца также с последующим переводом на антагонисты витамина К. Установлено, что применение эноксапарина в период 1 месяца в сочетании с антагонистами витамина К достоверно улучшают результаты лечения этих пациентов. Также установлено, что применение эноксапарина натрия не увеличивает риски геморрагических осложнений и не увеличивают риск тромбоцитопении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: окклюзирующий тромбоз глубоких вен, эноксапарин натрия, антагонисты витамина К

EXPERIENCE IN THE MANAGEMENT OF OCCLUSIVE DEEP VENUS THROMBOSIS WITH ENOXAPARININ SODIUM IN OUTPATIENT SETTINGS

A.M. ZUDIN, MD, Prof., A.G. FAIBUSHEVICH, PhD in medicine,
Russian Peoples' Friendship University

The article presents the experience in management of occlusive deep vein thrombosis with enoxaparin sodium in outpatient settings. The study included two groups of patients: the patients of the first group received unfractionated heparin for 10–14 days, followed by the treatment of patients with vitamin K antagonists (warfarin), and the patients of the second group also received enoxaparin sodium for 1 month with subsequent treatment with vitamin K antagonists. The study showed that the use of enoxaparin for the period of 1 month in combination with vitamin K antagonists significantly improved the results of treatment of these patients. It was also found that the use of enoxaparin sodium increased neither the risk of hemorrhagic complications nor the risk of thrombocytopenia.

KEYWORDS: occlusive deep veins thrombosis, enoxaparin sodium, antagonists of vitamin K

Как известно, тромбоз глубоких вен (ТГВ) представляет глобальную проблему современной медицины, являясь одной из основных причин смертности и инвалидизации в индустриально развитых странах в связи с сопутствующим риском тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2]. С проблемой ТГВ сталкиваются врачи различных специальностей как хирургического, так и терапевтического профиля. Венозные тромбозы — частое осложнение различных оперативных вмешательств, травм,

беременности и послеродового периода, а также многих острых и хронических заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, острые инфекции, злокачественные новообразования и т. д.). Частота возникновения венозных тромбозов и осложнений (ВТЭО) в общей популяции составляет 1—2 случая на 1000 населения в год [3—5]. Фатальная ТЭЛА занимает третье место в структуре причин внезапной смерти [6]. В амбулаторной практике среди всех пациентов хирургического профиля на долю пациентов, ко-

торые лечатся по поводу различных форм тромботических заболеваний вен и их осложнений, приходится, по разным данным, от 3 до 10% [7].

Современная стратегия к лечению ТТВ/ТЭЛА предусматривает использование антикоагулянтной и тромболитической терапии. При ТЭЛА с высоким риском смерти рекомендована тромболитическая терапия, при ТЭЛА среднего и низкого риска показано назначение нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ). Стратегия лечения изолированного ТТВ такая же, как и в случае ТЭЛА невысокого риска, и предполагает использование НФГ/НМГ. Несмотря на появление в современной практике большого количества современных пероральных антикоагулянтов прямого действия, чаще всего в настоящее время парентеральные антикоагулянты применяют коротким курсом (5–7 дней) с последующим переходом на прием антагонистов витамина К (АВК) или пероральных антикоагулянтов прямого действия [10].

Как известно, при использовании НФГ существуют трудности, связанные с обеспечением адекватной антикоагуляции в начале терапии. Исследования ESSENCE, INTERACT, SYNERGY продемонстрировали, что более чем у 68% больных с острым коронарным синдромом значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не достигали терапевтического диапазона в первые 12 ч лечения [11–13]. По данным E. Hylek и соавт. [14], при длительности терапии НФГ не менее 3 дней только у 7% больных значения АЧТВ соответствовали терапевтическому диапазону в каждый из 4 последовательных дней лечения. Хотя для больных с ТТВ/ТЭЛА допускается лечение НФГ без контроля АЧТВ, оно менее эффективно [15].

Данная проблема обусловлена биологическими и фармакокинетическими свойствами НФГ, прежде всего низкой биодоступностью (не более 30% после подкожной инъекции) и плохо

предсказуемым антикоагулянтным эффектом, а необходимость контроля АЧТВ не позволяет применять НФГ амбулаторно [16]. НМГ, одним из представителей семейства которых является эноксапарин натрия, обладают рядом преимуществ перед НФГ [17]. Высокая биодоступность НМГ позволяет сразу достичь адекватной антикоагуляции и получить быстрый эффект. Также ценным свойством НМГ является возможность их амбулаторного использования без контроля АЧТВ. В настоящее время активно дискутируется проблема эффективности и безопасности лечения только в амбулаторных условиях пациентов с окклюзирующими ТТВ путем длительного (до 1 мес.) применения лечебных доз НМГ.

Цель исследования — выяснить, улучшит ли продление терапии НМГ до 1 мес. с дальнейшим переходом на прием АВК эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных ТТВ за 6-месячный период наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены результаты проспективного наблюдения на протяжении 6 мес. за 47 больными (20 мужчин, 27 женщин) в возрасте 18–76 лет (в среднем 54 года), у которых диагностирован первый или повторный эпизод окклюзионного ТТВ голени, не имевшими противопоказаний для антикоагулянтной терапии. В исследование не включали 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 зависимости от характера терапии больных разделили на две группы. Пациенты 1-й группы (n = 22) получали стандартную терапию — НФГ в течение 10–14 дней с последующим переходом на прием варфарина. Нагрузочную дозу варфари-

на 5,0—7,5 мг назначали до окончания курса гепаринотерапии. Международное нормализованное отношение (МНО) определяли на 3-й день терапии варфарином. Далее дозу подбирали с учетом уровня МНО (контроль каждые 2—3 дня) до достижения целевых показателей (2,0—3,0). При значениях $\text{МНО} \geq 2,0$ НФГ отменяли. После получения двух последовательных значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0—3,0) дозу варфарина считали подобранной, следующий контроль МНО осуществляли через 1 мес.

Больным 2-й группы ($n = 25$) вместо НФГ назначали эноксапарин натрия (применялся препарат ЭНИКСУМ, ЗАО Фармфирма «Сотекс», Россия) в лечебной дозе (1 мг/кг каждые 12 ч) не менее 30 дней. Терапию эноксапарином продолжали в амбулаторных условиях до 1 мес., затем больных переводили на прием варфарина по стандартной схеме. Таким образом, начиная со 2-го месяца лечения пациенты обеих групп принимали варфарин. Длительность антикоагулянтной терапии составила 6 мес.

Клиническая характеристика больных. Длительность симптомов ТГВ на момент обращения составила в среднем 10 дней (от 3 до 20 дней). Изолированный ТГВ был у 68 (70,1%). Подавляющее большинство (91%) больных имели ТГВ передней и задней большеберцовых вен, у 7% — изолированный тромбоз задней или передней большеберцовой вены. Всем больным исходно, а также через 1, 3 и 6 мес. от начала антикоагулянтной терапии выполняли ультразвуковое ангиосканирование.

Больных наблюдали 6 мес. При стабильных показателях МНО контакты с пациентами и контроль МНО осуществляли 1 раз в месяц. В случае выхода МНО за рамки терапевтического диапазона при очередном контроле и изменении в связи с этим дозы варфарина следующий контроль МНО проводили через 1 нед. В течение всего периода наблюдения больные имели возможность контакта с врачом по телефону. Все паци-

енты получили памятку о возможных побочных эффектах, лекарственных взаимодействиях варфарина и поведении в случае возникновения кровотечения. Результаты оценивали по следующим критериям: рецидивы ТГВ; геморрагические осложнения (ГО). Диагностику рецидивов ТГВ проводили в соответствии с существующими рекомендациями [9, 10, 18]. ГО разделяли на большие и малые кровотечения согласно классификации, предложенной S. Fihn и соавт. [19].

При ультразвуковом исследовании вен конечностей оценивали наличие или отсутствие тромбоза глубоких вен и количество пораженных венозных сегментов. При подсчете числа сегментов их общее количество в каждой группе принимали за 100%, число участков с окклюзией или реканализацией выражали в процентах от общего количества сегментов.

Об адекватности 6-месячной антикоагулянтной терапии судили на основании следующих показателей: минимальное и максимальное значения МНО в течение 6 мес. лечения; размах МНО (разница между максимальным и минимальными значениями МНО); σ -МНО (показатель, отражающий разброс значений МНО от измерения к измерению в течение 6 мес. терапии); частота эпизодов повышения МНО $>4,0$; процент всех измерений МНО в период 6 мес. антикоагулянтной терапии, находившихся в терапевтическом диапазоне (МНО 2,0—3,0), не достигавших целевых значений ($\text{МНО} < 2,0$) или превышавших их ($\text{МНО} > 3,0$).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS 11.5 for Windows. Результаты представлены как медиана (25—75-й процентиль). Использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения двух групп применяли U-критерий Манна — Уитни и двусторонний точный тест Фишера, для оценки динамики показателей внутри групп на фоне терапии — критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Для выявления взаимосвязей

между признаками использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для поиска прогностических факторов эффективности антикоагулянтной терапии применяли прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель включали показатели, имевшие по данным однофакторного анализа значение $p < 0,05$. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, частоте факторов риска ТТВ и основным клиничко-anamnestическим показателям. В 1-й группе было больше мужчин — 81% против 64% во 2-й группе ($p = 0,003$). Начиная со 2-го месяца антикоагулянтной терапии больные обеих групп получали одинаковое лечение — варфарин в индивидуально подобранной дозе. Исходно больные обеих групп были сопоставимы по характеру, локализации тромбоза и количеству пораженных венозных сегментов. Важно: как через 1 мес., так и через 6 мес. лечения число окклюзированных участков было значимо меньше во 2-й группе.

Частота рецидивов ТТВ в течение 1-го месяца лечения антикоагулянтами была одинаковой — 1 (4,5%) эпизод рецидива ТТВ в 1-й и 1 (4,0%) — во 2-й группе.

Частота ГО в 1-й месяц лечения также не различалась — 1 (4,5%) и 1 (4,0%) случая в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 1,0$). В 1-й группе ГО были представлены носовым кровотечением у 1 больного. Во 2-й группе у 1 больного возникла кровоточивость после экстракции 8 зуба левой верхней челюсти. Все геморрагии были расценены как малые кровотечения. Ни один геморрагический эпизод не потребовал отмены варфарина или эноксапарина. Суммарная частота ГО в течение 6 мес. лечения у всех больных составила 4,3%.

Терапия эноксапарином натрия в течение 1 мес. не вызывала тромбоцитопению. Количество тромбоцитов в процессе лечения практически не изменилось — 236 (185–283) $\times 10^9$ /л до начала терапии и 244 (222–284) $\times 10^9$ /л — на 3-й неделе лечения ($p = 0,37$). В 1-й группе прием варфарина был прекращен у 2 больных. В одном случае препарат был отменен через 5 мес. лечения из-за возникновения ишемического (некардиоэмболического) инсульта у больного 68 лет, страдавшего артериальной гипертонией. У второго больного прием варфарина прекратили через 2 мес. в связи с высоким риском внутричерепного кровоизлияния. Причиной отмены стало обнаружение артериовенозной мальформации головного мозга как потенциального источника кровотечения.

Всего рецидив ТТВ в течение полугода лечения антикоагулянтами возник у 2 пациентов (4,3%). Больные с наличием ($n = 2$) и отсутствием ($n = 45$) рецидива ТТВ не различались по полу, возрасту, клиничко-anamnestическим показателям, частоте факторов риска ВТЭО и уровню достигнутой антикоагуляции. По данным однофакторного анализа с возникновением рецидива ТТВ ассоциировались повышенный уровень Д-димера через 1 мес. лечения ($p < 0,001$) и любое повышение уровня Д-димера на протяжении 6 мес. антикоагулянтной терапии ($p = 0,01$). Эти параметры были включены в пошаговый регрессионный анализ, результаты которого показали, что прогностическим фактором возникновения рецидива ТТВ в течение 6 мес. терапии является только повышенный уровень Д-димера через 1 мес. лечения антикоагулянтами.

Через 6 мес. антикоагулянтной терапии у 19% больных сохранялась окклюзия хотя бы в одной глубокой вене. Группы больных с наличием и отсутствием окклюзий через 6 мес. лечения антикоагулянтами были сопоставимы по возрасту, клиничко-anamnestическим показателям и частоте факторов риска ВТЭО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционная терапия ТТВ, включающая короткий курс НФГ/НМГ или фондапаринукса с последующим приемом АВК, достаточно эффективна, однако не лишена недостатков. Основной проблемой при использовании НФГ является низкая биодоступность, из-за которой значения АЧТВ не достигают терапевтического диапазона у большинства пациентов. Кроме того, применение НФГ небезопасно в условиях амбулаторной помощи в отличие от терапии НМГ, которые показали свою высокую безопасность как в нашем исследовании, так и в многочисленных предшествующих. Терапия АВК, в частности варфарином, также имеет ряд особенностей, ограничивающих их применение. К ним относятся узкое терапевтическое окно, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и регулярного контроля МНО, а также серьезные кровотечения, частота возникновения которых составляет 1–3% в год. Кроме того, действие варфарины наступает не сразу (через 12–72 ч), а насыщение препаратом в среднем заканчивается к 8-му дню. Перевод больных с парентеральных антикоагулянтов на прием АВК достаточно сложен, и не всегда удается быстро достичь адекватных значений МНО.

Одной из проблем терапии АВК является нестабильность значений МНО при длительном лечении. Наше исследование показало, что первые 6 мес. антикоагулянтной терапии характеризуются недостаточно стабильным уровнем антикоагуляции. Только 50% всех измерений МНО в течение 6 мес. лечения находились в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0), каждый третий показатель МНО не достигал целевого уровня, а 10% всех измерений МНО превышали верхнюю границу целевых значений. Более 1/4 больных имели как минимум один эпизод повышения МНО более 4,0 в течение 6 мес. лечения. Применение варфарины, а точнее НФГ с пе-

реходом на прием варфарины, не позволяет в короткие сроки обеспечить адекватный уровень антикоагуляции у большинства пациентов. Полученные нами данные совпадают с результатами исследования ACTIVE W [20], по данным которого у больных мерцательной аритмией, ранее не получавших АВК, преимущества варфарины в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений проявляются только через 6 мес. лечения. Между тем достижение адекватной антикоагуляции особенно важно на начальном этапе лечения, когда тромб «свежий».

Именно поэтому в качестве антикоагулянта для начальной терапии ВТЭО мы выбрали эноксапарин и увеличили стандартный срок его применения до 1 мес. Мы предположили, что использование НМГ, превосходящего НФГ по биодоступности и оказывающего более предсказуемое антикоагулянтное действие, позволит быстрее обеспечить адекватный и стабильный уровень антикоагуляции и поэтому окажется эффективнее традиционной терапии. Кроме того, имеется опыт увеличения сроков лечения НМГ у больных ВТЭО, возникшими на фоне онкологической патологии [21].

В настоящей статье не обсуждались сравнительные эффективность и безопасность варфарины и эноксапарина в 1-й месяц лечения. Эти вопросы были подробно освещены в печати ранее [22]. Результаты, изложенные в настоящей статье, показывают, что преимущества, полученные от продления лечения эноксапарином до 1 мес., сохраняются на протяжении полугода при условии продолжающейся терапии варфарином.

Несмотря на использование антикоагулянтов, перенесенный ТТВ, независимо от его причины, создает гемодинамические предпосылки для рецидива. Так, частота рецидивов ВТЭО достигает 25% за 5 лет и 30% за 10 лет наблюдения [23]. Многочисленные исследования, посвященные проблемам вторичной профилактики ВТЭО, показали, что частота рецидивов в течение первых

6 мес. лечения варьирует от 4,2 до 10,1%. Результаты этих исследований были систематизированы в статье Т. Zhu и соавт. [24]. Авторы проанализировали данные более 30 исследований, включивших несколько тысяч больных с различными факторами риска рецидива ВТЭО. В большинстве исследований антикоагулянтная терапия не была стандартизирована и имела разную продолжительность (минимум 3 мес.). При этом оценивали суммарную частоту рецидивов ВТЭО как в период лечения антикоагулянтами, так и после прекращения терапии. В нашей работе была изучена частота рецидивов ВТЭО в течение первых 6 мес. антикоагулянтной терапии. Тем не менее наши данные о частоте рецидива ВТЭО не противоречат результатам этих исследований.

Известны прогностические факторы рецидива ВТЭО. К ним относят пожилой возраст, рак, антифосфолипидный синдром, ожирение, повышенный уровень Д-димера, резидуальный венозный тромбоз, врожденные тромбофилии, кардиоваскулярные факторы риска и ряд других [23–28]. Однако при определении этих критериев не учитывали прекращение или продолжение антикоагулянтной терапии, а также ее длительность. Мы провели поиск прогностических факторов рецидива ВТЭО у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию в течение 6 мес. Единственным прогностическим фактором рецидива ТТВ в течение полугода антикоагулянтной терапии оказался повышенный уровень Д-димера через 1 мес. лечения.

Наша работа демонстрирует, что эффективность 1-го месяца лечения определяет дальнейший прогноз у больных ТТВ. Принципиально важными задачами 1-го месяца терапии являются

устранение тромботических окклюзий глубоких вен и нормализация повышенного уровня Д-димера. Для решения указанных задач, по нашему мнению, выбор эноксапарина в качестве антикоагулянта для начальной терапии, а также продление лечения эноксапарином до 1 мес. представляется целесообразным. У больных, получавших эноксапарин, выявлена тенденция к меньшей частоте рецидивов ТТВ.

Однако у большинства больных через полгода терапии сохраняются резидуальные изменения глубоких вен, а в 19% случаев сохраняются венозные окклюзии. Таким образом, наши данные указывают на то, что для большинства больных 6-месячная антикоагулянтная терапия является недостаточной, и подтверждают необходимость более длительного применения антикоагулянтов.

ВЫВОДЫ

1. Выбор эноксапарина натрия в качестве антикоагулянта у больных ТТВ и продление терапии до 1 мес. имеют значимые преимущества перед стандартной терапией НФГ не менее 5 дней с дальнейшим переходом на АВК, так как позволяют быстрее создать адекватную антикоагуляцию.
2. Применение эноксапарина натрия не увеличивает риски тромбоцитопении и его применение в амбулаторной практике в целом не увеличивает риски ГО.
3. Создание адекватной антикоагуляции в 1-й месяц лечения больных ВТЭО достоверно влияет на исходы заболевания.



ИСТОЧНИКИ

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 370-372.

2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107: I-4-I-8.
3. Anderson FA Jr, Brownell-Wheeler H, Goldberg RJ et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary

Легче предупредить



Эниксум® — новые возможности Эноксапарин натрия

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,3 мл № 10

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,5 мл № 10

10 000 анти-Ха МЕ/мл 0,7 мл № 10

- профилактика венозных тромбозов и эмболий
- лечение тромбоза глубоких вен
- профилактика тромбообразования у больных во время гемодиализа
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q



Реклама

Регистрационный номер: ЛП-002330 от 13.12.2013
Информация для специалистов здравоохранения.



- embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Int Med*, 1991, 151: 933-938.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Int Med*, 1998, 158: 585-593.
5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 657-660.
6. Eftychiou V. Clinical diagnosis and management of the patient with deep venous thromboembolism and acute pulmonary embolism. *Nurse Pract*, 1996, 21: 50-52, 58, 61-62, passim, quiz 69-71.
7. Tapson VE. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1037-1052.
8. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756-764.
9. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.
10. 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 edition). *Chest*, 2008, 133(Suppl): 454S-545S.
11. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1997, 337: 447-452.
12. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW et al. Intergrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation*, 2003, 107: 238-244.
13. The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292: 45-54.
14. Hylek EM, Regan S, Henault LE et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 621-627.
15. Hull RD, Raschke GE, Brant RF et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Int Med*, 1997, 157: 2562-2568.
16. Hirsh RD, Raschke R, Warkentin T et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing consideration, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1995, 108(Suppl): 258S-275S.
17. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, 119(Suppl): 64S-94S.
18. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Ann Int Med*, 1998, 128: 663-677.
19. Fihn SD, McDonell M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Int Med*, 1993, 118: 511-520.
20. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
21. 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.
22. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Тер. архив*, 2009, 81: 57-61.
23. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Int Med*, 2000, 160: 761-768.
24. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 298-310.
25. Christiansen S, Cannegieter SC, Koster T et al. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005, 293: 2352-2361.
26. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Int Med*, 2000, 160: 769-774.
27. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 577-582.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ДАБИГАТРАНА

М.Ю. ГИЛЯРОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.В. КОНСТАНТИНОВА^{1,3}, д.м.н.

¹ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

После проведения чрескожного коронарного вмешательства пациентам в течение нескольких месяцев проводится двойная антиагрегантная терапия, в состав которой входит ацетилсалициловая кислота и блокатор P2Y₁₂-рецепторов. Наличие фибрилляции предсердий у этих пациентов в большинстве случаев обуславливает необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата, то есть проведение тройной антитромботической терапии. Перспективным направлением снижения риска развития кровотечения у таких пациентов является отказ от тройной терапии в пользу назначения антикоагулянта и только одного антиагреганта. Количество исследований, оценивающих эффективность и безопасность такой терапии, остается ограниченным, и рекомендации относительно использования антикоагулянтной терапии во многом основаны на исследованиях только «стабильных» больных с фибрилляцией предсердий и на результатах регистров — данных «реальной практики». Результаты исследования RE-DUAL PCI показали, что назначение дабигатрана в сочетании с блокатором P2Y₁₂-рецепторов пациентам с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства, в сравнении с традиционной тройной терапией, значительно безопаснее и не менее эффективно. Особенностью исследования стала оценка эффективности и безопасности двух доз дабигатрана, каждая из которых утверждена для профилактики инсульта, что предоставляет клиницистам дополнительные возможности лечения пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, тройная антитромботическая терапия, дабигатран, риск кровотечений

NEW PROSPECTS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY ARTERY STENTS: DABIGATRAN POTENTIAL

M.Yu. GILYAROV^{1,2}, MD, Prof., E.V. KONSTANTINOVA^{1,3}, MD.

¹ Pirogov City Clinical Hospital No 1 of the Department of Health of Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

After percutaneous coronary intervention, patients receive double antiplatelet therapy for several months, which includes acetylsalicylic acid and a P2Y₁₂ receptor inhibitor. In most cases, managing the patients with the atrial fibrillation requires adding an anticoagulant drug to the antiplatelet therapy — triple antithrombotic therapy. The rejection of triple therapy in favour of the administration of an anticoagulant and only one antiaggregant is a prospective line of reducing the risk of bleeding in these patients. The number of studies evaluating the effectiveness and safety of such therapy remains limited, and the guidelines for anticoagulant therapy are largely based on the studies of only "stable" patients with atrial fibrillation and on the results of registers, i.e. data of "real-life" clinical practice. The RE-DUAL PCI study showed that the administration of dabigatran in combination with the P2Y₁₂ receptor inhibitor in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention is much safer and no less effective than the classical triple therapy. A special feature of the study was the evaluation of the effectiveness and safety of two doses of dabigatran, each of which was approved for stroke prevention. This provides clinicians with additional options for treating patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention.

KEYWORDS: percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, triple antithrombotic therapy, dabigatran, risk of bleeding

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в настоящее время представляет собой эффективный и безопасный метод эндоваскулярного лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Успех ЧКВ для пациента связан не только с достигнутыми ангиографическими показателями во время процедуры, но и вспомогательной терапией во время и после вмешательства.

Согласно современным рекомендациям, пациентам после ЧКВ в течение нескольких месяцев должна проводиться двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), в состав которой традиционно входит ацетилсалициловая кислота (АСК), а в качестве второго компонента может быть выбран один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов, например клопидогрел или тикагрелор [1]. Оптимальный выбор препарата должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой, накопленной по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и выбранной стратегией ведения каждого пациента.

Важным вопросом является переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения в целом, в частности, риска кровотечений, который закономерно возрастает, когда есть необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата, то есть проведение «тройной» антитромботической терапии (ТАТ). Одним из таких случаев является наличие у пациента с ОКС фибрилляции предсердий (ФП) [2, 3].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца после экстрасистол, встречаемость которого в общей популяции составляет 1–2%. Риск развития ФП неуклонно растет с возрастом, составляя 25% на протяжении жизни у лю-

дей после 40 лет. У пожилых людей ФП встречается с частотой 10–15% [2, 4].

Вероятность сочетания ФП с ИБС выше среди пациентов пожилого возраста, с высокой частотой сердечных сокращений, с дисфункцией левого желудочка и/или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности. ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, включая ишемический инсульт, и ухудшает прогноз [5, 6].

НЕОБХОДИМОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ФП, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ

При наличии ФП механизмы тромбообразования в ушке левого предсердия существенно отличаются от процесса формирования тромба в коронарных артериях с ИБС в целом и после коронарного стентирования в частности. В связи с этим пациентам с ФП, перенесшим ЧКВ, требуется одновременное предупреждение системных кардиоэмболических событий (прежде всего, ишемического инсульта), с одной стороны, и атеротромботических эпизодов, включая снижение риска тромбоза стента, — с другой. К сожалению, ДАТ недостаточно эффективна в отношении профилактики ишемических инсультов у пациентов с ФП, как было показано в исследовании ACTIVE-W [7]. Поэтому важнейшим вопросом является определение необходимости назначения в дополнение к ДАТ еще и антикоагулянта.

Показания к назначению пероральных антикоагулянтов больным с ФП определяются не ее формой (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), а риском инсульта и других кардиоэмболий, определяемым по шкале CHA₂DS₂-VASc [8].

Общая сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc определяет необходимость в постоянной антикоагулянтной терапии: 0 баллов — низкий риск; 1 балл — умеренный риск (единственный балл за женский пол не учитывается); 2 балла и более — у пациента высокий риск инсульта и системных эмболий — необходим постоянный прием антикоагулянтов. Необходимо отметить, что, по данным T.F. Chao с соавт., у больных с ФП и атеросклеротическим заболеванием сосудов (например, ИБС) риск ишемического инсульта увеличивается примерно в 1,6 раза у мужчин и 2,1 раза у женщин при ежегодной частоте 1,96 и 2,25% соответственно, что может служить аргументом в пользу предпочтительности назначения антикоагулянта, даже если у пациента не имеется дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [9].

При необходимости сочетания ДАТ и перорального антикоагулянта в качестве последнего до недавнего времени мог быть назначен исключительно варфарин. Однако Объединенный консенсус Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (2015 г.) рекомендует в качестве возможного антикоагулянтного компонента ТАТ также препарат из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатрана этексилат (далее — дабигатран), ривароксабан и апиксабан [10]. Преимуществами НОАК по сравнению с варфарином являются: гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов, отсутствие необходимости в подборе дозы (хотя есть необ-

ходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек).

В соответствии с современными рекомендациями, НОАК следует использовать у больных с ФП для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий при отсутствии митрального стеноза, механических протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), заболеваний печени, сопровождающихся снижением образования факторов свертывания, инсульта в предшествующие 14 дней или большого очага ишемии головного мозга в предшествующие 6 мес.

КАК СНИЗИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ СОВМЕСТНОМ НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТА И АНТИАГРЕГАНТОВ?

ТАТ повышает риск возникновения кровотечений у пациента, при этом, по данным Morten Lamberts с соавт., он особенно высок в начале терапии (данные получены при комбинации ДАТ с варфарином) и остается повышенным относительно других вариантов антитромботической терапии все время ее проведения [11].

Назначение ДАТ в комбинации с антикоагулянтной терапией пациенту с ФП, перенесшему ЧКВ, практически является балансированием между целевым снижением рисков повторного атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, возникновением ишемического инсульта и риском развития кровотечения, при этом ТАТ в 2—4 раза опаснее ДАТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений [12]. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, каждое десятое кровотечение оказывается фатальным, при этом примерно половину из них составляют внутричерепные и половину — желудочно-кишечные.

Частоту кровотечений, возникающих из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (наиболее частый источник), можно уменьшить при совместном назначении ингибиторов протонного насоса. Ингибиторы протонного насоса следует обязательно назначать пациенту, получающему антитромботическую терапию в следующих случаях: при наличии «язвенного» анамнеза; при необходимости длительного применения большим нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов; при одновременном наличии у пациента 2 и более из следующих факторов: возраст 65 лет и более, наличие гастроэзофагеального рефлюкса, при установленном факте инфицирования *Helicobacter pylori*, при постоянном употреблении алкоголя, а также во всех случаях совместного назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [13].

Еще одним широко обсуждающимся направлением снижения риска развития кровотечений у пациентов, нуждающихся в назначении как ДАТ, так и постоянной антикоагулянтной терапии, является полный отказ от ТАТ в пользу использования только двух лекарственных средств — антикоагулянта и одного антиагреганта.

В 2013 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOEST и крупного многолетнего наблюдательного регистра, проведенного в США, продемонстрировавших возможность назначения антикоагулянта в комбинации с клопидогрелом без АСК пациентам с наличием показаний к проведению ТАТ [14, 15]. В обоих исследованиях пероральным антикоагулянтом являлся антагонист витамина К (АВК).

В целом в популяции пациентов с ФП прямой ингибитор тромбина — дабигатран продемонстрировал преимущества в сравнении с варфарином в отношении профиля безопас-

ности и эффективности, включая подгруппы пациентов, получавших помимо антикоагулянтной также и антиагрегантную терапию [16, 17].

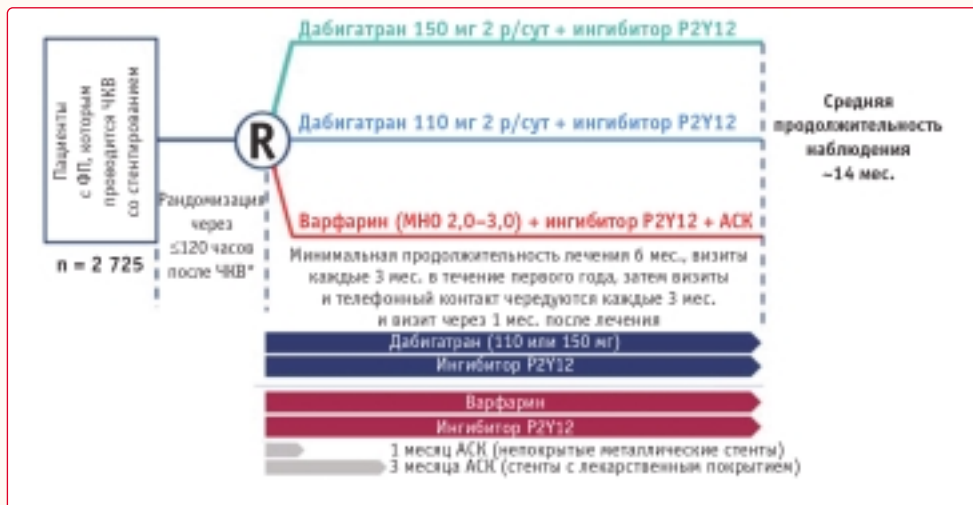
Все указанное послужило предпосылками организации и проведения рандомизированных клинических исследований с прицельным изучением возможности применения НОАК, в частности дабигатрана, в комбинации с антиагрегантами у пациентов с ФП после ЧКВ.

ИССЛЕДОВАНИЕ RE-DUAL PCI: АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ДАБИГАТРАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФП, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ

В августе 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования RE-DUAL PCI, в которое были включены 2 725 пациентов с ФП, после проведенного ЧКВ с имплантацией стента [18].

Традиционная стратегия применения ТАТ, в состав которой входили варфарин и ДАТ, сравнивалась с терапией дабигатраном 110 мг 2 р/сут или дабигатраном 150 мг 2 р/сут, каждая — в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. В качестве блокатора P2Y₁₂-рецепторов мог быть назначен клопидогрел или тикагрелор (рис. 1). Таким образом, исследование RE-DUAL PCI позволило сопоставить безопасность и эффективность двух режимов двойной терапии с применением дабигатрана без АСК и ТАТ с использованием варфарина.

Первичной конечной точкой было развитие большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями ISTH [19]. Эффективность проводимой терапии оценивалась по частоте развития комбинированной конечной точки, включавшей атеротромботическое и кардиоэмболическое

РИСУНОК 1. Дизайн исследования RE-DUAL PCI

событие (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия), смерть или незапланированную реваскуляризацию миокарда. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 14 месяцев, но не менее 12.

В результате наблюдения частота регистрации первичной конечной точки составила 15,4% в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с дабигатраном в дозе 110 мг дважды, что было существенно ниже в сравнении с группой ТАТ, где она наблюдалась в 26,9% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$). При применении дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки, по сравнению с терапией варфарином в комбинации с ДАТ, риск кровотечения также был ниже (20,2% по сравнению с 25,7%; ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,88; $p < 0,001$) (рис. 2). Частота комбинированной конечной точки эффективности составила 13,7% у пациентов на терапии дабигатраном и 13,4% в группе ТАТ (ОР 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29; p для не меньшей эффективности = 0,005). Частота развития серьезных побочных эффектов ста-

тистически значимо между группами больных не отличалась.

Основным выводом исследования стала констатация высокой безопасности (значительно превышающей безопасность традиционной ТАТ) назначения комбинированной терапии дабигатраном в сочетании с блокатором P2Y12-рецепторов пациентам с ФП после ЧКВ в сравнении с традиционной ТАТ при сопоставимой эффективности (рис. 3).

НА КАКИЕ ВОПРОСЫ ПОЛУЧЕНЫ ОТВЕТЫ В ИССЛЕДОВАНИИ RE-DUAL PCI?

В последние годы в связи с увеличением количества ЧКВ, в частности в нашей стране, вместе с пониманием необходимой антикоагулянтной терапии у больных с ФП вопрос сочетания антикоагулянтной терапии и ДАТ приобретает несомненную актуальность. В группе пациентов с ФП, перенесших ЧКВ, крайне важно обеспечить надежную эффективность антитромботической терапии, обеспечивая при

РИСУНОК 2. Первичная конечная точка «время до первого события»

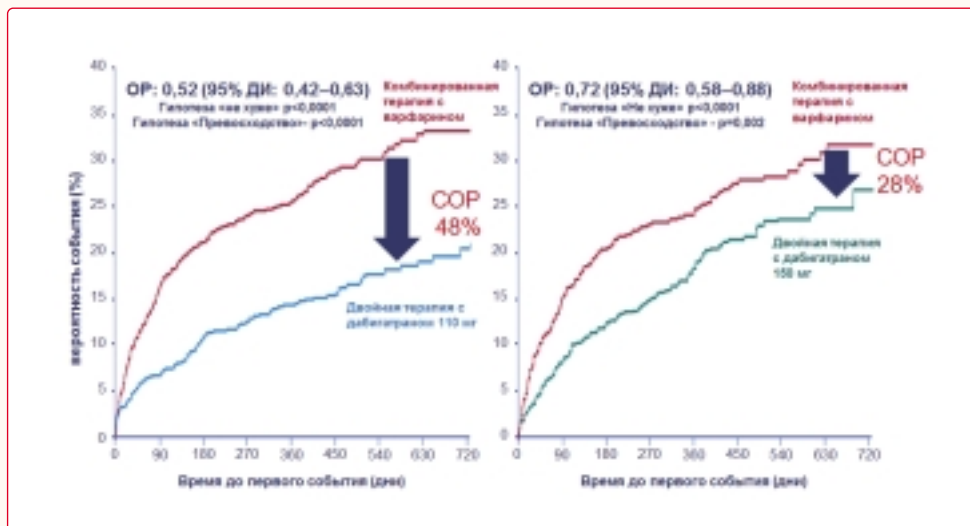
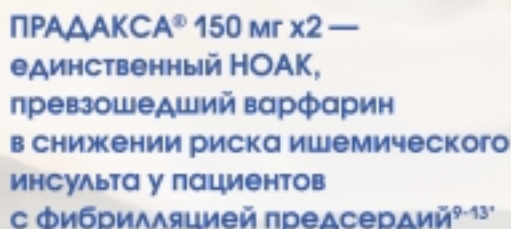
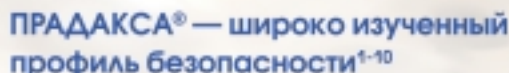


РИСУНОК 3. Тромбоэмболические события в исследовании RE-DUAL PCI

	Двойная терапия с дабигатраном 110 мг (n = 981) n (%)	Тройная терапия с варфарином (n = 981) n (%)	ОП (95% ДИ)	Значение p	Двойная терапия с дабигатраном 150 мг (n = 763) n (%)	Тройная терапия с варфарином (n = 764) n (%)	ОП (95% ДИ)	Значение p
Смерть от любых причин	55 (5,6)	48 (4,9)	1,12 (0,76–1,65)	0,56	30 (3,9)	35 (4,6)	0,83 (0,51–1,34)	0,44
Инсульт	17 (1,7)	13 (1,3)	1,30 (0,63–2,67)	0,48	9 (1,2)	8 (1,0)	1,09 (0,42–2,83)	0,85
Незапланированная реваскуляризация	76 (7,7)	69 (7,0)	1,09 (0,79–1,51)	0,61	51 (6,7)	52 (6,8)	0,96 (0,65–1,41)	0,83
ИИ	44 (4,5)	29 (3,0)	1,51 (0,94–2,41)	0,09	26 (3,4)	22 (2,9)	1,16 (0,66–2,04)	0,61
Тромбоз стента	15 (1,5)	8 (0,8)	1,86 (0,79–4,40)	0,15	7 (0,9)	7 (0,9)	0,99 (0,35–2,81)	0,98

[illegible]

этом высокую степень ее безопасности, так как возникновение кровотечений после стентирования коронарных артерий, как правило, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом. Количество завершившихся клинических исследований, посвященных этой группе пациентов, пока крайне ограничено, а многие вопросы требуют уточнения. Сколько антитромбоцитарных препаратов назначать пациентам: один или два? Какой антикоагулянт предпочтителен по параметрам эффективности и безопасности: варфарин или один из НОАК? Какую дозу антикоагулянта, полную или редуцированную, необходимо назначить? Наконец, как обеспечить таким пациентам высокую эффективность профилактики тромбозов, но защитить их от возможных рисков кровотечений.

В исследовании RE-DUAL PCI было убедительно показано, что в лечении пациентов, нуждающихся в одновременном назначении антикоагулянта и антиагрегантов, двойная терапия, включающая дабигатран и блокатор P2Y₁₂-рецепторов, достоверно снижает риск кровотечений в сравнении с ТАТ с применением варфарина и обладает не меньшей эффективностью в отношении риска развития общего количества тромботических событий. Уникальность исследования RE-DUAL PCI в проведенной оценке эффективности и безопасности двух доз дабигатрана, каждая из которых утверждена для профилактики инсульта [3]. Абсолютное снижение риска при двойной терапии с дабигатраном составило 11,5 и 5,5% для больших и небольших клинически значимых кровотечений в соответствии с критериями ISTH при использовании доз 110 и 150 мг соответственно в сравнении с тройной терапией с применением варфарина.

Необходимо привлечь внимание к группе пациентов, получавших в исследовании RE-DUAL PCI терапию варфарином и антиагреган-

тами. В этой группе аспирин назначался на срок от 1 до 3 месяцев (в зависимости от типа установленного стента), в связи с чем группа ТАТ в больший период времени наблюдения представляла собой терапию варфарином и одним из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. Также необходимо отметить, что важнейший параметр эффективности и безопасности терапии антагонистом витамина К – время нахождения МНО в целевом диапазоне (TTR — time in therapeutic range) — у пациентов в исследовании, получавших ТАТ, составил 64%. Как известно, TTR — основной критерий качества лечения АВК — подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. В реальной клинической практике значения TTR, как правило, значительно ниже значений, достигнутых в исследовании RE-DUAL PCI. Таким образом, в группе больных, получавших варфарин в обсуждающемся РКИ, обеспечивалась достаточная эффективность и безопасность терапии пациентов, получавших ТАТ.

С точки зрения не только эффективности, но прежде всего безопасности необходимо выделить группу пациентов, получавших полную дозу дабигатрана 150 мг 2 р/сут, у которых риск развития кровотечений оказался ниже, в сравнении с группой ТАТ. При этом эффективность применения дабигатрана в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором не уступала ТАТ в плане предотвращения тромбоэмболических событий, летальных исходов или незапланированной реваскуляризации коронарных артерий (необходимости повторного проведения ЧКВ или выполнения аортокоронарного шунтирования). Описанные режимы двойной терапии с дабигатраном с использованием доз, зарегистрированных во всем мире для профилактики инсульта, предоставляют клиницистам две дополнительные возможности лечения пациентов с ФП после ЧКВ.

Необходимо отметить, что количество исследований, оценивающих эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ФП, подвергнувшихся ЧКВ, все еще остается ограниченным, и рекомендации относительно использования антикоагулянтной терапии во многом основаны на исследованиях только «стабильных» больных с ФП и на результатах регистров — данных «реальной практики». В исследовании REDUAL PCI стентирование у 50% включенных пациентов было проведено по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и в 50% случаев выполнялось плановое стентирование. Очевидно, что пациенты с ОКС и ФП имеют наиболее высокие риски повторных атеротромботических и тромбоэмболических событий. В этой группе пациентов крайне важно обеспечить надежную эффективность антитромботической терапии, обеспечивая при этом высокую степень ее безопасности, так как возникновение кровотечений ассоциировано, как правило, с очень неблагоприятным прогнозом. Отдельно следует подчеркнуть, что впервые в сочетании с антикоагулянтом было разрешено применение тикагрелора (12% пациентов). Результаты в этой подгруппе не отличались от основной когорты пациентов.

КАК РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ RE-DUAL PCI ПОМОГУТ ВРАЧУ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

Пациенты с ФП, перенесшие стентирование коронарных артерий, — одна из самых трудных групп пациентов для лечения в реальной клинической практике. Наличие высокого риска инсульта, с одной стороны, и риска коронарного события, с другой стороны, диктует необходимость назначать одновременно антикоагулянт и антитромбоцитарные препараты, что, в свою очередь, повышает для пациентов риск развития кровотечений.

Согласно последнему Европейскому консенсусу (2016 г.) риски тромботических событий, в частности, по шкале CHA₂DS₂-VASc несколько модифицированы: наличие 6 и более баллов расценивается как очень высокий риск, 4–5 баллов — высокий риск, 2–3 — умеренный риск, 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин — промежуточный, 0 у мужчин или 1 у женщин — низкий. Риск атеротромботических событий также подразделен на 5 градаций: 8 дней со дня имплантации покрытого стента (DES) и 30 дней со дня имплантации голометаллического стента (BMS) — очень высокий риск, 8–30 дней после имплантации DES и 1–12 месяцев BMS — высокий риск, 1–12 месяцев DES — умеренный риск, стабильные формы ИБС — низкий и промежуточный риск [20].

Для оценки риска кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты, ранее предлагалось использовать шкалу HAS-BLED [21], однако в последних рекомендациях предлагается использовать более широкий список факторов риска развития кровотечений, которые предлагается подразделять на немодифицируемые, частично модифицируемые и модифицируемые [22]. При этом данная таблица является, по сути, компиляцией всех наиболее известных шкал по оценке риска кровотечений: HAS-BLED, ABC, ATRIA, HEMORR₂HAGES и ORBIT. Большинство факторов риска в соответствующих шкалах имеют вес в 1 балл, кроме кровотечения в анамнезе по шкале HEMORR₂HAGES, оцениваемого в 2 балла. Высокий риск кровотечения имеется у пациентов с тремя и более факторами риска. Однако высокий риск кровотечения не является причиной для отказа от назначения антикоагулянтов, а лишь служит сигналом для более тщательного мониторинга за пациентом и коррекции тех факторов, которые можно устранить или чье действие можно ослабить [22].

Все указанное однозначно свидетельствует о значительном множестве вариаций и межиндивидуальных различий среди пациентов с ФП после ЧКВ, каждый из которых будет иметь свой особенный риск кровотечений, риск тромбозомболического и атеротромботического события.

Частота развития кровотечений исследования RE-DUAL PCI была значительно ниже в обеих группах двойной терапии (дабигатраном 110 и 150 мг 2 р/сут) и одним антитромбоцитарным препаратом, чем в группе ТАТ. Частота развития основных тромбозомболических событий на терапии с дабигатраном 110 и 150 мг была сопоставима с аналогичными показателями в группе ТАТ. Эти данные предоставляют врачу возможность выбора эффективной антитромботической терапии для достижения оптимального баланса в каждом конкретном случае с целью снижения риска кровотечения и эффективной профилактики тромбозомболических и атеротромботических событий. В частности, благодаря исследованию RE-DUAL PCI у врача появилась возможность назначения пациенту с ФП и высоким риском ишемического инсульта дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки даже после проведенного ЧКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ЧКВ выполняется более чем у 2 млн пациентов в год, при этом в нашей

стране отмечается неуклонный рост количества выполнения данного вмешательства пациентам с различными формами ИБС.

Среди этих пациентов значительная часть имеет ФП, что обуславливает необходимость одновременного назначения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Эта необходимость значительно повышает риск развития кровотечений, в связи с чем в консенсусных документах и даже в рекомендациях экспертами высказывается мнение о необходимости замены ТАТ на двойную терапию с применением антикоагулянта и одного антитромбоцитарного препарата (класс рекомендаций IIb) [1, 4, 23]. Можно сказать, что результаты исследования RE-DUAL PCI в целом подтвердили концепцию, заложенную в исследовании WOEST, о возможном эффективном и безопасном применении двойной терапии антикоагулянтом и одним антиагрегантом вместо традиционной ТАТ, но с большей доказательной базой, что найдет отражение при обновлении существующих рекомендаций.

У практического врача, который занимается ведением пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий, появилась доказанная возможность назначить оптимальную терапию, позволяющую снизить риск кровотечений в сравнении с золотым стандартом – ТАТ, сохранив при этом высокую эффективность в предотвращении тромбозомболических событий.



ИСТОЧНИКИ

1. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guide-

line for coronary artery bypass graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncar-

- diac surgery. *Circulation*, 2016, 134(10): e123-e155.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, ACCX, 2012. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf.
 3. Steg PG, Bhatt DL. Viewpoint: a proposal for a simple algorithm for managing oral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6: 93-7.
 4. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3155-79.
 5. Gonz3lez-Pacheco H, M3rquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*, 2015, 66: 148-154.
 6. Braga CG, Ramos V, Martins J, et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. *Rev Port Cardiol*, 2015, 34(6): 403-10.
 7. Conolly S. J. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
 8. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 137: 263-272.
 9. Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *JACC*, 2015, 65: 635-642.
 10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015, 17(10): 1467-1507.
 11. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*, 2012, 126(10): 1185-93.
 12. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*, 2010, 121: 2067-70.
 13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation: Task Force for the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
 14. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. 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, 381: 1107-15.
 15. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *JACC*, 2013, 62: 981-9.
 16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-51.
 17. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*, 2013, 127: 634-40.
 18. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 19. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 692-4.
 20. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2016, 0: 1-11.
 21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 138: 1093-100.
 22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893-2962.
 23. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014, 130: 2071-104.

ИЗМЕНИЛИСЬ ЛИ НАШИ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕОБХОДИМОСТИ КЛОПИДОГРЕЛА В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЯВЛЕНИЕМ БОЛЕЕ МОЩНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ?

Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор,

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Несмотря на снижение смертности от ССЗ в последние десятилетия, связанное с широким применением гипотензивных, гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов, различные проявления ИБС сохраняют за собой одну треть в структуре смертности у лиц старше 35 лет [1–3]. В регионах с развитой системой здравоохранения сердечно-сосудистая смертность постепенно снижается, тем не менее смерть от различных проявлений ИБС остается ведущей в структуре смерти взрослого населения вне зависимости от уровня дохода [4].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальный тромбоз, антиагреганты, клопидогрел

HAVE WE SHIFTED OUR PARADIGM OF CLOPIDOGREL AS A MANDATORY DRUG IN TREATMENT OF CARDIOLOGICAL PATIENTS AFTER THE INTRODUCTION OF MORE POWERFUL ANTIAGREGANTS?

E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

Myasnikov Cardiology Institute of the National Medical Research Centre for Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Despite the decline in cardiovascular mortality rate in recent decades due to the widespread use of antihypertensive, hypocholesterolemic and antiplatelet drugs, various manifestations of ischemic heart disease (IHD) retain one-third of the mortality pattern in individuals older than 35 years [1–3]. In regions with a developed health system, cardiovascular mortality is gradually declining. However, death from various manifestations of IHD remains the leading cause of death among adults regardless of income level [4].

KEYWORDS: arterial thrombosis, antiaggregants, clopidogrel

Современные представления о патогенезе артериального тромбоза предусматривают наличие атеросклеротической бляшки и тромба, прикрывающего ее поврежденную покрышку. В тромбообразовании участвуют тромбоциты и система свертывания крови, активация которой приводит к генерации ключевого фермента свертывания — тромбина.

Эффективность воздействия на тромбоцитарное звено системы гемостаза у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза (ИБС, ИБМ и АПАНК) давно доказана и нашла свое отражение в рекомендации постоянного или «неопределенно долгого» применения дезагреганта — ацетилсалициловой кислоты (аспирина).

Вторым дезагрегантом, доказавшим свою эффективность в отношении предотвращения ишемических событий у больных высокого риска, был представитель тиенопиридинов второго поколения – клопидогрел [5, 6]. Механизм действия клопидогрела заключается в подавлении АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов за счет необратимой блокады P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов. Тромбоциты, подвергнутые действию клопидогрела, не способны восстановить способность к склеиванию на протяжении всего периода жизни (7 дней). В исследовании CAPRIE [7] клопидогрел был сравнен с аспирином у больных высокого риска, недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих АПАНК. Всего в исследование включили 19 185 больных, которые были рандомизированы в группы клопидогрела и аспирина, средний период наблюдения составил 1,91 года. Первичной конечной точкой (КТ) была суммарная частота сердечно-сосудистой смерти (ССС) инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ). Частота первичной КТ составила в группах клопидогрела и аспирина, соответственно, 5,32 и 5,83%, $p = 0,043$. Снижение относительного риска (ОР) в группе клопидогрела составило 8,7%; 95% ДИ (0,3–16,5). Разницы в частоте кровотечений выявлено не было. Частота внутримозговых и фатальных кровотечений в группах клопидогрела и аспирина составила, соответственно, 0,39% и 0,53%, частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказалась выше в группе аспирина — 2,66% и 1,99%, $p < 0,05$. Результаты субанализа подгрупп больных, сформированных на основании трех упомянутых критериев включения в исследование CAPRIE, показали, что преимущество клопидогрела было достигнуто за счет пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК). У больных, включенных в исследование по критериям АПАНК, частота первичной

КТ в группах клопидогрела и аспирина составила, соответственно, 3,71% и 4,86%, снижение ОР 23,8%, $p = 0,0028$. Таким образом, клопидогрел был заявлен как новый эффективный и безопасный антиагрегант для лечения клинических проявлений атеротромбоза в трех сосудистых бассейнах с принципиально иным, в отличие от аспирина, механизмом действия, присутствующий по сей день во всех рекомендациях по лечению больных АПАНК. Все это способствовало появлению идеи усиления антитромбоцитарной терапии у больных наибольшего риска (ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ) путем добавления клопидогрела к аспирину, которая была изучена в исследовании CURE [8].

Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность усиления терапии аспирином вторым антитромбоцитарным препаратом — клопидогрелом у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. В этом исследовании для ускорения наступления антитромбоцитарного эффекта впервые использовали нагрузочную дозу клопидогрела в 300 мг. Относительный риск суммарной частоты СС/ИМ/ИИ в группе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) за 3–12 месяцев наблюдения (в среднем 9 мес.) снизился на 20%, $p = 0,00009$ по сравнению с группой больных, получавших аспирин. Преимущества комбинации аспирина с клопидогрелом, по сравнению с монотерапией аспирином, проявились и при анализе подгрупп, сформированных на основе возраста, пола, наличия или отсутствия очаговых изменений в миокарде, анализа риска больных с ОКС, способа лечения (консервативно или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ [9])). Следует отметить, что кривые накопления первичной конечной точки уже начали расходиться через 24 ч после назначения нагрузочной дозы клопидогрела и продолжали через 30 дней и в дальнейшем.

ДАТТ сопровождалась повышением риска больших кровотечений, что в абсолютном выражении соответствовало 10 событиям/1000 пролеченных, при этом количество предотвращенных ССС/ИМ/ИИ составляло 21 событие/1000 пролеченных, т. е. польза практически в два раза превосходила риск кровотечений. Именно результаты исследования CURE, впервые показавшие преимущества присоединения клопидогрела к аспирину, у больных ОКС способствовали появлению термина *двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ)*, необходимость которой у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ утвердилась в международных рекомендациях с 2002 г.

В дальнейшем были опубликованы исследования, доказавшие целесообразность добавления клопидогрела к аспирину и тромболитику у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМ $\neq$ ST). Первые доказательства преимуществ такой комбинации были установлены в небольшом ($n = 3491$) исследовании CLARITY-TIMI 28 [10], важной особенностью которого было проведение контрольной коронароангиографии (КАГ) на 2–8-е сутки после тромболиза, что позволило обнаружить достоверное снижение частоты окклюзий инфарктсвязанной артерии (ИСА) в группе ДАТТ (аспирин + клопидогрел) по сравнению с монотерапией аспирином с 18,4% до 11,7%. Суммарная частота событий (кровооток в ИСА TIMI 1, смерть и рецидив ИМ к моменту проведения КАГ), объединенных в первичную конечную точку, также оказалась меньше в группе пациентов, получивших тромболизис и ДАТТ, соответственно, 15% и 21,7%, снижение относительного риска составило 36%.

В последующем преимущества ДАТТ у больных ИМ $\neq$ ST на ЭКГ, леченных с помощью тромболиза, были доказаны в исследовании COMIT-CCS [11]. В это исследование включили

45852 больных ИМ с подъемом сегмента ST в первые 24 ч от начала ИМ, из которых 67% были включены в первые 12 ч, а 49% получили тромболитик. Большинство больных (75%) получали гепарин, аспирин (162 мг) в сутки получали все пациенты. В течение первых 16 дней больных рандомизировали в группы клопидогрела и плацебо. Доза клопидогрела составила 75 мг, нагрузочная доза не использовалась. Первичной конечной точкой (ПКТ) была суммарная частота смерти, рецидива ИМ и инсульта на момент выписки. Относительный риск ПКТ снизился в группе клопидогрела на 9%, $p = 0,002$; относительный риск смерти на 13%, $p = 0,02$. Анализ подгрупп больных в исследовании COMIT-CCS обнаружил преимущества ДАТТ как у больных с проведенным тромболизисом, так и без него. По сей день клопидогрел является единственным ингибитором P_2Y_{12} , входящим в состав ДАТТ у больных ИМ с подъемом ST, получивших тромболитик или оставшихся без реперфузии.

Появление тиаенопиридина третьего поколения — прасугрела и обратимого ингибитора P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов производного цикло-пентил-триазоло-пиринмидина — тикагрелора способствовало их изучению в составе ДАТТ у больных ОКС. Результаты исследований PLATO [12] и TRITON [13], в которых тикагрелор и прасугрел сравнивались с клопидогрелом, показали преимущества тикагрелора и прасугрела в отношении предотвращения смерти от ССЗ, инфаркта миокарда и инсульта у больных острыми коронарными синдромами, что способствовало смещению клопидогрела на вторые позиции после тикагрелора и прасугрела (с некоторыми ограничениями) в международных и российских рекомендациях по лечению пациентов с острыми коронарными синдромами.

У пациентов, переживших ОКС и получающих ДАТТ, сохраняется достаточно высокий

риск повторных ишемических событий. По данным исследований последних лет, в которых изучалась эффективность различных вариантов ДАТТ и которые послужили основой для изменения рекомендаций по лечению больных ОКС, частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта в год составляет около 10%. Даже при использовании наиболее эффективного препарата — тикагрелора в составе ДАТТ частота ССС, ИМ и инсульта за год составляет 9,8%. При этом стоит особо отметить, что частота тромбозов стентов, установленных в симптомсвязанную коронарную артерию у больных ОКС, по данным многочисленных регистров, не превышает 2%, т. е. основную проблему составляют осложнения атеротромбоза, не связанные с окклюзией коронарной артерии, послужившей причиной ОКС. Понимание механизмов развития коронарного тромбоза, связанных не только с активацией тромбоцитов, но и коагуляционного каскада, и чрезвычайной важности ключевого фермента свертывания крови — тромбина, способствовало изучению возможности добавления малых доз ривароксабана к комбинации аспирина и клопидогрела у больных ОКС в исследовании ATLAS-ACS-TIMI 51 [14]. В этом исследовании традиционная ДАТТ (аспирин плюс клопидогрел) была сравнена с тройной терапией, состоящей из аспирина, клопидогрела и малых доз ривароксабана. В исследовании изучались две дозы ривароксабана 5 мг и 2,5 мг (обе дважды в день), однако из-за увеличения числа кровотечений, особенно выраженных при использовании ривароксабана в дозе 5 мг, к клиническому использованию в составе тройной терапии была рекомендована доза 2,5 мг. Поскольку тройная терапия неизбежно повышает риск кровотечений, отбор больных для ее назначения должен быть особенно тщательным. Многочисленные субанализы популяции больных, включенных

в исследование ATLAS-ACS-TIMI 51, позволили охарактеризовать больного, перенесшего ОКС, для которого назначение ривароксабана (2,5 мг x 2 раза в день) в добавление к комбинации аспирина и клопидогрела может принести пользу в отношении ишемических событий при минимальном риске кровотечений. Это пациент, переживший ОКС с высоким ишемическим риском, перенесший инфаркт миокарда (имевший повышение тропонина) без инсульта и ТИА в прошлом, получающий аспирин и клопидогрел и имеющий низкий риск кровотечения. С учетом соотношения эффективности и безопасности следует использовать дозировку 2,5 мг дважды в день. Начинать лечение ривароксабаном можно сразу после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами. В исследовании ATLAS ACS2 TIMI 51 среднее время от возникновения эпизода ОКС до назначения ривароксабана составило 4,7 дней (от 3,2 до 6,0 дней). Двойная антитромбоцитарная терапия должна состоять из аспирина и тиаенопиридина. Больным, получающим тикагрелор и прасутрел, ривароксабан назначать нельзя, так как это может привести к неоправданному повышению риска кровотечений. Данная рекомендация содержится во всех международных и российских документах по лечению больных ОКС с классом и уровнем доказательности IIb B.

Сохранение высокого риска ишемических событий не только в первый год после ИМ, но и в последующие несколько лет свидетельствует о постоянстве «бремени атеротромбоза» и послужило стимулом к проверке гипотезы о целесообразности продления ДАТТ на длительный (более 1 года) срок. В настоящее время ДАТТ (аспирин + тикагрелор/прасутрел или клопидогрел, если тикагрелор или прасутрел недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 месяцев после ЧКВ при отсутствии противопоказаний в виде высокого

риска кровотечений. Кровотечения являются основным препятствием для продления ДАТТ, так как крупные геморрагические осложнения негативно влияют на прогноз больных, принимающих ДАТТ после пережитого ОКС.

Хорошо известно, что улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию в развитии атеротромбоза другой локализации. Данное утверждение подтверждают результаты исследования PROSPECT [18], показавшие, что сердечно-сосудистые исходы у больных, переживших ОКС, на протяжении трех лет наблюдения в равной степени связаны со стенозами, подвергнутыми ЧКВ, так и с поражениями других артерий. Поэтому идея продления ДАТТ более чем на 12 месяцев имела право на существование и была проверена в ряде исследований, среди которых обращают на себя внимание исследования DAPT [15] и PEGASUS [16], показавшие, что у отдельных больных продление ДАТТ более 1 года может принести пользу. Следует подчеркнуть, что эти исследования возникли не на «пустом месте». Гипотеза о целесообразности добавления к аспирину клопидогрела у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и множественными факторами риска ССЗ впервые была проверена в исследовании CHARISMA [17]. В исследование включили 15 603 стабильных пациентов с ССЗ или множественными ФР, которые были рандомизированы в группы аспирин + клопидогрел (75 мг/сут) и аспирин + плацебо. Первичная конечная точка была комбинированной (ССС/ИМ/инсульт). За 28 месяцев наблюдений не было отмечено значимых различий в частоте ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти (6,8% в группе аспирин + клопидогрел против 7,3% в группе аспирин + плацебо, $p = 0,22$). При этом в группе ДАТТ достоверно увеличивалась частота умеренных кровотечений (2,1% против 1,3%) и недо-

верно больших кровотечений (1,7% против 1,3%). Однако отдельный анализ подгруппы больных, соответствующей по критериям включения больным, вошедшим в исследование CAPRIE (перенесшие ИМ/инсульт или страдающие АПАНК), обнаружил достоверное снижение конечной точки в группе получавших ДАТТ по сравнению с пациентами, получавшими аспирин, соответственно, 7,3 и 8,8%, $p = 0,01$.

В исследование DAPT включали пациентов, переживших 1-й год ДАТТ без крупного ишемического события и среднего или большого кровотечения, среди которых было лишь 43% больных ОКС. Среди ограничений исследования следует упомянуть использование стентов разных поколений и только тиаенопиридинов, а также отсутствие рандомизации при выборе тиаенопиридина. Результаты исследования DAPT показали, что продление ДАТТ более чем на 12 месяцев у больных, подвергнутых стентированию, уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией аспирином, но сопровождается увеличением числа кровотечений.

В исследование PEGASUS включали больных ИБС с наибольшим риском развития сердечно-сосудистых событий (перенесших ИМ в предшествовавшие 1–3 года в сочетании с одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска). Результаты исследования PEGASUS показали, что продление ДАТТ, в состав которой входил тикагрелор 60 мг, более чем на 1 год снижает суммарную частоту СССР, ИМ и инсульта, но повышает риск крупных кровотечений.

На сегодняшний день вопрос о длительности ДАТТ у больных, перенесших ОКС, является наиболее дискуссионным. Эксперты рекомендуют больным ОКС продолжать ДАТТ в течение 1 года, но при этом учитывать индивидуальные особенности пациентов. Длитель-

ность ДАТТ может быть сокращена до 3–6 месяцев при высоком риске кровотечения, а у больных с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечения может быть рассмотрен вопрос о продлении ДАТТ до 30 месяцев, при этом соотношение риск/польза от ДАТТ должны регулярно пересматриваться. Таким образом, ДАТТ имеет преимущества перед аспирином лишь у отдельных категорий стабильных пациентов с высоким риском развития ишемических событий и низким риском кровотечения, рутинное назначение ДАТТ больным стабильной ИБС не рекомендовано.

Прогнозопределяющие большие кровотечения — основная проблема, препятствующая назначению и продлению ДАТТ. Метаанализ Udell и соав., 2016 [19], объединивший исходы 33 435 больных, переживших ИМ, убедительно продемонстрировал, что продление ДАТТ достоверно снижает относительный риск прогнозопределяющих ишемических событий: ССС/ИМ/инсульта — на 22%, смерти от ССЗ — на 15%, инфаркта миокарда — на 30%, определенного и вероятного тромбозов стентов на 50%, но при этом достоверно на 73% повышает риск больших кровотечений и поэтому не оказывает влияния на показатель общей смертности. Обновленные в 2017 г. рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ [20] содержат осторожную рекомендацию о том, что у больных с высоким риском ишемических событий, принимавших ДАТТ без кровотечений, возможно рассмотреть целесообразность ее продления в виде комбинации аспирин + тикагрелор (60 мг) на период до 3 лет с невысоким уровнем и классом доказательности эффективности данной комбинации (IIb, C). В рекомендациях Европейского общества кардиологов по двойной антитромбоцитарной терапии, опубликованных в 2017 г. [21], формулировка похожая, однако не содержит конкретных указаний на

препарат: «...у пациентов ОКС, перенесших 12 месяцев ДАТТ без кровотечений, можно иметь в виду ее продление (IIb, A)», что допускает использование в составе ДАТТ всех трех ингибиторов P_2Y_{12} . Однако следующая фраза указывает на возможные предпочтения тикагрелора в дозе 60 мг с меньшим уровнем доказанности (IIb, B) конкретно у больных, перенесших ИМ, имеющих высокий риск ишемических событий и имеющих опыт приема ДАТТ, не омрачившийся кровотечениями.

Как показали регистры последних лет, достаточно большая доля пациентов (20–50%), переживших ОКС, неоправданно рано прекращает прием ингибитора P_2Y_{12} . Среди причин раннего прекращения приема ингибитора P_2Y_{12} упоминают течение основного заболевания, наличие или появление сопутствующих болезней, необходимость сопутствующей терапии, например пероральными антикоагулянтами, повышающей риск кровотечений, стоимость препаратов, социальные проблемы, побочные эффекты, приверженность к лечению и, наконец, предпочтения врача и пациента.

Для нашей страны, в которой на момент написания статьи отсутствует прасутрел, среди перечисленных причин ранней отмены тикагрелора и клопидогрела важное значение, помимо геморрагических осложнений, имеет стоимость тикагрелора, существенно превышающая стоимость оригинального клопидогрела и его дженерических копий, а также побочные эффекты тикагрелора в виде одышки, на которую в исследовании PEGASUS пожаловались 16% больных, а у 4,5% больных она послужила причиной для отмены препарата. Результаты небольших исследований и регистров подтверждают, что в реальной клинической практике все вышеперечисленные причины служат основанием для замены более активных и дорогих тикагрелора и прасутрела

клопидогрелом. По данным Th.O. Bergmeijer et al, 2017 [22], среди 354 больных в течение 1 года наблюдения прекратили или перешли на другой ингибитор P_2Y_{12} -рецепторов 73 человека (24,3%), самыми частыми причинами этому послужили в 3,7% случаев кровотечения, а в 11,6% — одышка. Похожие результаты были получены в исследовании S. Biscaglia и соав., 2016 [23], проанализировавшем в течение 1 года судьбу 586 больных, получавших тикагрелор, и структуру причин перехода с тикагрелора на клопидогрел. Среди причин смены антиагреганта в 28% случаев была потребность в назначении пероральных антикоагулянтов, в 17% — возникавшие кровотечения и в 10% — одышка.

Интерес представляют и данные о частоте смены ингибитора P_2Y_{12} после выписки из стационара у 8 692 пациентов США, перенесших ИМ и ЧКВ, полученные в многоцентровом наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS [24]. Смена ингибитора P_2Y_{12} в течение года наблюдения отмечена у 663 больных (7,6%). Частота переключения на клопидогрел у больных, исходно получавших тикагрелор, составила 28,3%, у получавших прасугрел — 15,4%, у исходно получавших клопидогрел ингибитор P_2Y_{12} поменяли 3,6%. Среди наиболее значимых факторов, независимо связанных со сменой ингибитора P_2Y_{12} , авторы указывают медицинскую страховку, не покрывающую расходы на тикагрелор/прасугрел, и кровотечения. Особый интерес представляет анализ частоты прогнозопределяющих негативных исходов (ССС/ИМ/инсульт и большие/клинически значимые кровотечения) в зависимости от смены ингибитора P_2Y_{12} . Авторы отмечают, что спустя 30 дней от начала лечения переход с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел не сопровождался увеличением ишемических исходов. Частота СССР/ИМ/инсульта у пациентов, перешедших с клопидогрела на тикагрелор/прасугрел, составила 1,9%; среди пациентов, перешедших с прасугрела на клопидогрел, — 0,8% и 0% среди больных, перешедших с тикагрелора на клопидогрел.

В 2017 г. были опубликованы результаты небольшого открытого рандомизированного одноцентрового проспективного исследования TOPIC [25]. В это исследование включали больных нестабильной стенокардией и ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. Всем пациентам было выполнено ЧКВ в первые 72 ч от момента поступления и назначена ДАТТ, состоящая из аспирина и тикагрелора или прасугрела. В исследование включали больных, переживших первый месяц ДАТТ и не переносивших в этот период ИМ и инсульт. Критериями исключения были внутричерепные кровотечения в анамнезе, большие BARC-кровотечения в предшествующие 12 месяцев. Первичная конечная точка (польза в целом) включала суммарную частоту СССР, госпитализаций в связи с повторным срочным ЧКВ/АКШ/инсультом, 2—5 типами кровотечений по BARC в течение 12 месяцев после ОКС. Все больные в течение 1 месяца получали аспирин в сочетании с тикагрелором/прасугрелом, а затем методом конвертов (1:1) были рандомизированы в две группы: 1) Постоянная ДАТТ (тикагрелор/прасугрел + аспирин), $n = 323$ и 2) Смена ДАТТ (переход на клопидогрел + аспирин), $n = 323$. Результаты исследования обнаружили явную пользу от смены ингибитора P_2Y_{12} на клопидогрел. Суммарная частота СССР, повторной срочной реваскуляризации, инсульта и кровотечений 2—5 типа по классификации BARC оказалась почти в два раза меньше у больных, перешедших на клопидогрел, — 13,4% против 26,3%, ОШ 0,48, 95% ДИ (0,34—0,68), $p < 0,01$. Снижение частоты первичной конечной точки происходило за счет 2—5 типа кровотечений по BARC — 4% против 14,9%, ОШ 0,30; 95% ДИ (0,18—0,50), $p < 0,01$.

В ноябре 2017 г. в Анахайме на ежегодном конгрессе Американской ассоциации сердца (АНА) были доложены результаты исследования PRAGUE-18, в котором были проанализированы причины перехода с тикагрелора или прасутрела на клопидогрел, среди которых экономический фактор оказался самым частым, и в группе больных, исходно получавших тикагрелор, составил 44,4%, а в группе больных, получавших прасутрел, — 34,1%. Смена ингибитора P_2Y_{12} по экономическим причинам благотворно сказывалась на исходах: у 481 пациента со сменой ингибитора P_2Y_{12} по экономическим причинам ОР ишемических событий снизился на 57%, а риск кровотечений — на 59%.

Таким образом, реальная клиническая практика указывает на то, что даже в экономически развитых странах существенная

доля пациентов меняет новые и более мощные ингибиторы P_2Y_{12} -рецепторов на клопидогрел, чаще всего это происходит по экономическим причинам и из-за кровотечений или в связи с их высоким риском. Поэтому в 2017 г. вышло важное обновление европейских рекомендаций

РИСУНОК 1. Алгоритм переключения ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов* в острой фазе

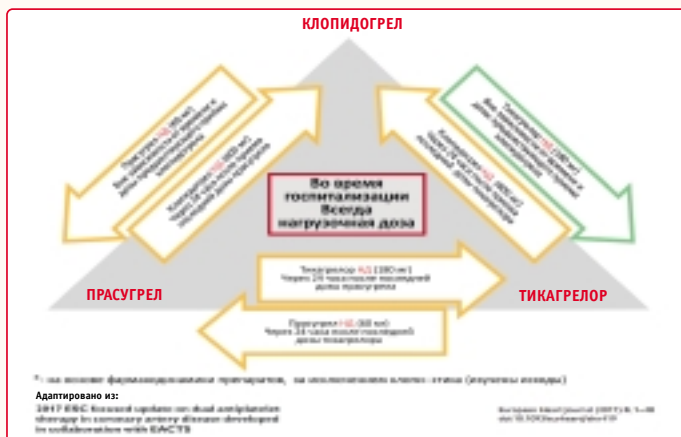
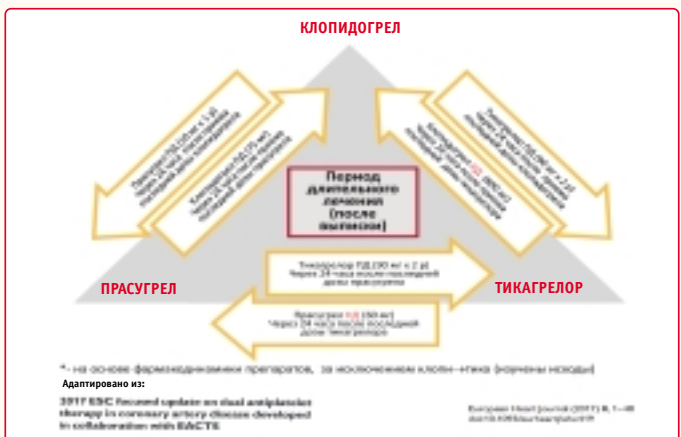


РИСУНОК 2. Алгоритм переключения ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов* в период длительного лечения



по применению ДАТТ [21] у больных ИБС, в котором на основе фармакодинамики антиагрегантов изложены советы по смене ингибиторов P_2Y_{12} (рис. 1, 2). Осенью этого же года опубликован совместный консенсус независимых европейских североамериканских экс-

ТАБЛИЦА. Возможные варианты смены ингибиторов P_2Y_{12}

Варианты смены ингибиторов P_2Y_{12}	Время, прошедшее от эпизода, послужившего основанием для назначения ДАТТ
Очень ранняя	Первые 24 часа
Ранняя	1—30 день
Поздняя	> 1 месяц — 1 год
Очень поздняя	> 1 года

пертов [26], целью которого явилось представить обзор фармакологии ингибиторов P_2Y_{12} , унифицировать терминологию и описать варианты перехода с одного перорального ингибитора P_2Y_{12} на другой и с внутривенного ингибитора P_2Y_{12} (кангрелора) на пероральный.

Эксперты [26] предлагают выделять варианты смены ингибиторов P_2Y_{12} в зависимости от времени, прошедшего от эпизода, послужившего основанием к назначению, представленные в *таблице*. Также предлагаются три новых термина: деэскалация, означающая замену тикагрелора или прасутрела на клопидогрел; эскалация, означающая замену клопидогрела более сильным ингибитором P_2Y_{12} , и равноценная замена, отражающая переход с тикагрелора на прасутрел и наоборот.

В заключение следует отметить, что за 20 лет применения клопидогрела в лечении больных атеротромбозом он показал свою надежность и относительную безопасность. Это единственный ингибитор P_2Y_{12} , который показал свои преимущества перед аспирином у наиболее тяжелой категории больных атеротромбозом, и поэтому он может быть использован в качестве альтернативы при непереносимости аспирина. Клопидогрел был изучен и разрешен к применению у больных с различ-

ными проявлениями атеротромбоза: инсульт, перемежающаяся хромота, стенозы в сонных артериях. Именно клопидогрелу мы обязаны появлением термина *ДАТТ*, ставшего стандартом инвазивного и консервативного лечения больных острыми коронарными синдромами. При плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС клопидогрелу до сих пор нет альтернативы. Появление новых, более мощных и дорогих ингибиторов P_2Y_{12} позволило несколько улучшить исходы больных ОКС и отодвинуло клопидогрел на вторые позиции у данной категории больных, однако более сильные антиагреганты неизбежно вызывают больше кровотечений, и, кроме того, они дороже, поэтому часть больных, нуждающихся в ДАТТ, прекращает их прием. Создается впечатление, что переход спустя 1 месяц терапии тикагрелором или прасутрелом на более безопасный клопидогрел у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ с помощью современных стентов и переживших первый месяц без ишемических событий, относительно безопасен в отношении ишемических событий и кровотечений, однако результаты небольших исследований нуждаются в подтверждении в крупных многоцентровых исследованиях.



ИСТОЧНИКИ

- Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2008, 117: e25–e146.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P & Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J*, 2014, 35: 2950–9.
- Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135: e146–e603.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT & Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet (London, England)*, 2006, 367: 1747–57.
- Панченко Е.П. Результаты трёхлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*, 2009, 10: 9–14.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*, 2007, 297: 1197–1206.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329–39.
- Yusuf S et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345: 494–502.
- Sh.Mehta,S.Yusuf, R.Peters et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 358: 527–33.
- Sabatine M et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with Elevation. *N Engl J Med*, 2005, March 9 352.
- COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005: 1607–21.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045–1057.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001–15.
- Mega J, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366: 9–11.
- Mauri L, Kereiakes D, Yeh R et al. Twelve or 12 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155–2166.
- Bonaca M, Bhatt D, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1791–800.
- Bhatt DL et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354: 1706–1717.
- Stone GW, Machara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226–235.
- Udell JA, Bonaca M, Collet J-Ph et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehv443.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Bergmeijer Th, Janssen P, Oevelen M et al. Incidence and Causes for Early Ticagrelor Discontinuation: A “Real-World” Dutch Registry Experience. *Cardiology*, 2017, 138: 164–167.
- Biscaglia S, Campo G, Pavasini R et al. Occurrence, causes and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*, 2016. Doi:10.3109/09537104.2015.1119815.
- Zettler M, Peterson E, McCoy L et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*, 2017, 183: 62–8.
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart Journal*, 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx175.
- International Expert Consensus on Switching Platelet P₂Y₁₂ Receptor – Inhibiting Therapies. *Circulation*, 2017, 136: 00–00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.

МЕСТО ПРАСУГРЕЛА СРЕДИ ДРУГИХ ИНГИБИТОРОВ P2Y₁₂-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

П.С. ЛАГУТА, к.м.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов занимают второе по частоте применения место среди антиагрегантных препаратов (после ацетилсалициловой кислоты). Их назначение является обязательным при состояниях, характеризующихся повышенной активацией тромбоцитов, к которым, прежде всего, относятся острый коронарный синдром, а также чрескожные коронарные вмешательства. Применение клопидогрела, наиболее известного и широко используемого на сегодняшний день представителя ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, не всегда приводит к снижению риска развития тромботических осложнений. Представители новой генерации ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) показали свое преимущество перед клопидогрелом в крупномасштабных исследованиях и, как ожидается, способны улучшить ситуацию с лечением не только больных острым коронарным синдромом и после чрескожных коронарных вмешательств, но и у других групп высокого риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: prasugrel, клопидогрел, острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства

NICHE OF PRASUGREL AMONG OTHER PLATELET P2Y₁₂-RECEPTOR INHIBITORS

P.S. LAGUTA, PhD in medicine, E.P. PANCHENKO, MD, Prof.

National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Platelet P2Y₁₂-receptor inhibitors are ranked 2nd in terms of administration frequency among antiplatelet agents (after acetylsalicylic acid). Administration of such drugs is mandatory in conditions characterized by increased activation of platelets, which, above all, include acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions. The use of clopidogrel, the most famous and commonly used today representative of P2Y₁₂ receptor inhibitors, does not always result in reducing a risk of thrombotic complications. The new generation representatives of the of P2Y₁₂ receptor inhibitors (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) showed their advantage over clopidogrel in the large-scale studies and are expected to improve the treatment situation not only in patients with acute coronary syndrome and after percutaneous coronary interventions, but also in other high-risk groups.

KEYWORDS: prasugrel, clopidogrel, acute coronary syndrome, percutaneous coronary interventions

Активация тромбоцитов и последующее тромбообразование играют ключевую роль в патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений, являющихся ведущей

причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран мира. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту (АСК) и один из

блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (как правило, клопидогрел), признано обязательным у пациентов высокого риска, к которым, прежде всего, относятся больные острым коронарным синдромом (ОКС), а также лица, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Вместе с тем у значительного числа больных, несмотря на регулярный прием данной комбинации антитромбоцитарных препаратов, отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению риска развития тромботических осложнений. Изучение новых антитромбоцитарных препаратов, способных усилить традиционную терапию больных ОКС, а также при ЧКВ, и при этом являющихся относительно безопасными в плане риска возможных кровотечений, остается важным направлением современной кардиологии.

Как известно, процесс активации тромбоцитов и их последующей агрегации осуществляется под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A₂ и АДФ. АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы-1 и образования тромбоксана A₂. Реализация эффектов АДФ происходит через P2Y₁₂-рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов делятся на две группы, которые отличаются друг от друга по своей структуре и фармакологическим свойствам (табл. 1). К первой группе относятся соединения тиенопиридинового ряда: тиклопидин (в настоящее время практически не используется), клопидогрел и прасутрел, а ко второй — соединения, близкие по структуре к адениновым нуклеотидам (тикагрелор и кангрелор). Все тиенопиридины являются пролекарствами и в условиях *in vitro* не подавляют агрегацию тромбоцитов. Их активные производные образуются в результате печеночного метаболизма и именно

они необратимо ингибируют P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. В отличие от тиенопиридинов тикагрелор и кангрелор являются прямыми ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и проявляют свои антиагрегантные свойства как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* без предшествующих метаболических превращений. Их ингибирующее воздействие на P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов носит обратимый характер.

В данном обзоре хотелось бы обсудить вопросы эффективности и безопасности применения прасутрела, который недавно зарегистрирован на российском фармакологическом рынке под торговым названием Эффиент.

Прасутрел — представитель третьего поколения тиенопиридинов. Его активный метаболит по своей структуре и антиагрегационной активности сходен с аналогичными производными тиклопидина и клопидогрела. Отличия заключаются в том, что благодаря структурным особенностям прасутрела его активный метаболит образуется с более высокой скоростью и в больших количествах, чем метаболиты других тиенопиридинов. После всасывания в кишечнике препарат подвергается гидролизу эстеразами, однако в отличие от клопидогрела эта реакция не приводит к образованию неактивного метаболита, а, наоборот, облегчает трансформацию прасутрела в активное вещество. Кроме того, действие эстераз позволяет обойти одну из окислительных реакций, катализируемых изоферментами системы цитохрома 450. В дальнейшем из 2-оксопрасутрела в быстрой реакции с участием изоферментов системы цитохрома 450 (CYP3A4/CYP2B6, в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19) происходит образование активного метаболита. Эти особенности метаболизма прасутрела обеспечивают ему лучшие фармакодинамические характеристики. Нагрузочная доза препарата составляет 60 мг; а поддерживающая 10 мг/сут (соответственно, в 5—10 и 7,5 раза меньше, чем у клопидогрела). Антиагрегационный эффект наступает быстрее:

ТАБЛИЦА 1. Ингибиторы P2Y₁₂- рецепторов тромбоцитов

	Клопидогрел	Прасургрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	тиенопиридин	тиенопиридин	циклопентил- триазоло- пиримидин	стабильный аналог АТФ
Дозы	300-600 мг, далее 75 мг/сут	60 мг, 10 мг/сут	180 мг, далее 90 мгх2р/сут	30 мкг/кг болюс, далее в/в инфузия 4 мкг/кг/мин
Обратимость действия	нет	нет	да	да
Образование активного вещества в результате метаболизма в печени	да	да	нет	нет
Время наступления антиагрегантного эффекта (подавление активности тромбоцитов >50%)	2—6 ч	30 мин	30 мин	2 мин
T _{1/2} в плазме активного ингибитора	30—60 мин	30—60 мин	6—12 ч	5—10 мин
Продолжительность действия	3—10 сут	7—10 суток	3—5 суток	1—2 ч
Отмена перед АКШ	5 суток	7 суток	3 суток	1—2 ч
Возможность конкурентного взаимодействия с другими препаратами	да	нет	да	—
Наличие генетических полиморфизмов, влияющих на абсорбцию и метаболизм препарата	да	нет	нет	нет

назначение прасургрела в нагрузочной дозе 60 мг обеспечивает в течение 30 минут ингибирование функции тромбоцитов, сопоставимое с дозой клопидогрела 300—600 мг в течение 2—6 ч (табл. 1). Антиагрегантное действие прасургрела более предсказуемо и эффективно, и в отличие от клопидогрела практически не встречается индивидуальная вариабельность. Возможно, это связано с меньшей зависимостью метаболизма от изоферментов системы цитохрома 450 (требуется только одно превращение в печени) и соответственно меньшим влиянием полиморфизма кодирующих их генов и лекарственного взаимодействия [1, 2].

ПРАСУГРЕЛ У БОЛЬНЫХ ОКС, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧКВ

Основные доказательства, давшие основание к применению прасургрела при инвазивной тактике лечения больных ОКС, были получены в крупном многоцентровом исследовании TRITON-TIMI 38 [3]. В данном исследовании эффективность и безопасность прасургрела в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей 10 мг/сут сравнивалась с клопидогрелем в дозах 300 и 75 мг/сут, соответственно, у 13 608 больных ОКС с запланированной процедурой ЧКВ. Большинство из включенных в исследование пациентов составля-

ли больные нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST – 10 074, и у 3 534 отмечался ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Продолжительность периода наблюдения составляла от 6 до 15, в среднем 14,5 месяцев. Согласно условиям протокола, консервативная тактика лечения допускалась только в отношении больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которые могли быть включены в исследование в течение 12 ч от начала заболевания, если планировалась первичная ЧКВ, или на протяжении 14 дней после получения медикаментозной терапии. Нагрузочные дозы прасургрела 60 мг

или клопидогрела 300 мг на фоне АСК назначались после получения результатов коронароангиографии (КАГ) и определения показаний к ЧКВ у больных нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST и у получивших изначально медикаментозное лечение при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Исключение составляли лица с уже известной коронарной анатомией и пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, исходно направленные на первичное ЧКВ, — у них допускалось назначение исследуемых препаратов в течение 24 ч до проведения инвазивного вмешательства.

ТАБЛИЦА 2. Количество первичных конечных точек в отдельных подгруппах и эффект терапии прасургрелом (исследование TRITON–TIMI 38)

Основные характеристики	N больных	Группа прасургрела	Группа клопидогрела	ОР для прасургрела	P
Все пациенты	13608	9,9%	12,1%	0,81	p<0,001
Нестабильная стенокардия/ИМ без подъема сегмента ST	10074	9,9%	12,1%	0,82	0,002
ОКС с подъемом сегмента ST	3534	10,0%	12,4%	0,79	p=0,02
Наличие инсульта/ТИА в анамнезе	518	19,1%	14,4%	1,37	p=0,15
Отсутствие инсульта/ТИА в анамнезе	13090	9,5%	12,0%	0,79	p<0,001
Возраст ≥75 лет, вес < 60 кг, наличие инсульта/ТИА в анамнезе	2667	16,1%	16,0%	1,02	p=0,83
Возраст ≤75 лет, вес ≥60 кг, отсутствие инсульта/ТИА в анамнезе	10804	8,3%	11%	0,74	p<0,001
Наличие сахарного диабета	3146	12,2%	17,0%	0,70	p<0,001
Отсутствие сахарного диабета	10462	9,2%	10,6%	0,86	p=0,02
Получавшие ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	7414	10,4%	12,9%	0,79	p<0,001
Не получавшие ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	6194	9,3%	11,0%	0,84	p=0,03

Терапия прасутрелом в сравнении с клопидогрелем ассоциировалась с достоверно меньшим числом первичных конечных точек (нефатальные ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин): 643 (9,9%) vs 781 (12,1%), соответственно, $p < 0,001$, как у больных нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST, так и при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (табл. 2). Преимущество прасутрела перед клопидогрелем практически целиком достигалось за счет снижения риска нефатального ИМ: 475 (7,3%) vs 620 (9,5%), $p < 0,001$, как связанного с процедурой ЧКВ (ОР 0,76, $p = 0,0002$), так и несвязанного с ЧКВ (ОР 0,72, $p = 0,0013$) [4]. У получавших прасутрел в сравнении с клопидогрелем отмечалось значительно меньшее число случаев тромбоза стента: 68 (1,1%) vs 142 (2,4%), ОР-0,48, $p < 0,001$, а также необходимости в экстренной повторной реваскуляризации: 156 (2,5%) vs 233 (3,7%), ОР-0,66, $p < 0,001$. Частота инсультов была практически идентичной в обеих группах. Однако, несмотря на благоприятное влияние прасутрела на ишемические коронарные события, не было выявлено существенной разницы между группами по сердечно-сосудистой и общей смертности: 133 (2,1%) и 188 (3,0%) случаев в группе прасутрела и 150 (2,4%), 197 (3,2%) — в группе клопидогрела. Как оказалось, у получавших прасутрел достоверно чаще в сравнении с клопидогрелем регистрировались геморрагические осложнения: разница по большим кровотечениям составляла 2,4% vs 1,8%, ОР-1,32, $p=0,03$, включая жизнеопасные 1,4% vs 0,9%, ОР-1,52, $p=0,01$ и фатальные 0,4% vs 0,1%, ОР-4,19, $p=0,002$.

При дальнейшем анализе были выявлены подгруппы, в которых наблюдалось значительное снижение эффективности прасутрела при наибольшем риске развития кровотечений: пациенты с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, возрастная группа

≥ 75 лет, вес менее 60 кг. В подгруппе больных с инсультом/ТИА в анамнезе, у получавших прасутрел в сравнении с клопидогрелем, наблюдалось отсутствие снижения первичных конечных точек (табл. 2) при повышении риска больших кровотечений 14 (5%) vs 6 (2,9%), ОР-2,46, $p=0,06$. Комбинированный показатель эффективности терапии прасутрелом (смерть от всех причин, нефатальные ИМ, инсульт, большие кровотечения) в данной подгруппе составил: ОР-1,54, $p=0,04$, то есть вред от лечения превышал пользу. Для возрастной группы ≥ 75 лет комбинированный показатель эффективности терапии прасутрелом составил ОР-0,99, $p=н.д.$, а для лиц с весом менее 60 кг ОР-1,02, $p=н.д.$, то есть польза уравнивала вред. У всех остальных пациентов, не относящихся ни к одной из данных категорий, прасутрел в сравнении с клопидогрелем обладал достоверно большей эффективностью в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий: 8,3 vs 11%, ОР-0,74, $p < 0,001$ при незначимом повышении числа больших кровотечений ОР-1,24, $p=0,17$. Было подсчитано, что назначение прасутрела вместо клопидогрела у 1 000 больных ОКС среднего-высокого риска позволяет дополнительно предотвратить развитие 23 ИМ за счет 6 больших кровотечений [3].

Наибольшая польза в снижении риска сосудистых событий при назначении прасутрела была отмечена у наиболее клинически «тяжелых» больных ОКС: при переднем ИМ ОР-0,57, $p=0,0003$, при наличии сахарного диабета, у получавших ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (табл. 2) [3, 5]. При уменьшении относительного риска тромбоза стента во всех подгруппах наиболее очевидное снижение абсолютных значений данного показателя было отмечено у больных с высоким риском его развития: при бифуркационном стентировании (3,2%), стентах длиной > 20 мм (1,5%), при наличии сахарного диабета (1,6%), ИМ в анамнезе

(2,6%), нарушении функции почек (СКФ < 60 мл/мин) — 2,8% [6].

Результаты исследования TRITON-TIMI 38 позволили рекомендовать применение прасугрела в нагрузочной дозе 60 мг с переходом на поддерживающую 10 мг в дополнение к АСК у больных ОКС, подвергнутых процедуре ЧКВ, при отсутствии повышенного риска жизнеугрожающих кровотечений или других противопоказаний. У больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ допускается назначение прасугрела перед направлением их в ангиографическую лабораторию при высокой клинической вероятности последующего ЧКВ. Также назначение прасугрела возможно при исходно консервативной тактике лечения больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ в случаях планируемой процедуры ЧКВ. Прасугрел, равно как и тикагрелор, не изучался у больных, получавших тромболитическую терапию, поэтому в данной ситуации назначается клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг (у лиц моложе 75 лет) с последующей поддерживающей — 75 мг/сутки. Однако через 48 ч после тромболиза у больных, подвергнутых ЧКВ, возможна замена клопидогрела на прасугрел/тикагрелор. Появились рекомендации о возможности применения прасугрела/тикагрелора (в комбинации с АСК) вместо клопидогрела при плановой ЧКВ у отдельных больных стабильной ИБС, принимая во внимание риск ишемических (высокий бал по шкале SYNTAX, тромбоз стента в анамнезе, локализация и количество имплантируемых стентов) и геморрагических осложнений. Назначение прасугрела противопоказано пациентам с интракраниальным кровотечением, ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе. Прасугрел не рекомендован у лиц в возрасте ≥ 75 лет и с низким весом (< 60 кг). В случаях применения прасугрела у данной категории больных поддерживающая доза должна быть уменьшена до 5 мг в сутки. Продолжитель-

ность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ, должна составлять не менее 12 месяцев, но при высоком риске кровотечений срок приема ингибитора $P2Y_{12}$ -рецепторов может быть сокращен до 6 месяцев. При необходимости выполнения большого хирургического вмешательства, в т.ч. аортокоронарного шунтирования (АКШ), препарат следует отменить не менее чем за 7 дней. Прасугрел/тикагрелор не изучались и не рекомендованы при тройной антитромботической терапии (в комбинации с оральными антикоагулянтами) [7–9].

Возможность назначения прасугрела перед КАГ у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ изучалась в исследовании ACCOAST [10]. Было включено 4 033 больных ОКС с положительным уровнем тропонина, которым планировалось проведение КАГ через 2–48 ч после рандомизации. Пациенты были рандомизированы к приему нагрузочной дозы прасугрела 30 мг или плацебо (контрольная группа) до проведения КАГ. При определении показаний к ЧКВ, уже получившим 30 мг прасугрела, дополнительно назначалось еще 30 мг, а в группе контроля — 60 мг прасугрела. Через 7 дней наблюдения не было отмечено существенной разницы между группами в количестве первичных конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, потребность в экстренной реваскуляризации, необходимость применения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), однако больших кровотечений, в том числе жизнеопасных, было достоверно больше у получавших прасугрел перед КАГ в сравнении с контролем: 52 (2,6%) vs 27 (1,4%), ОР-1,9, $p=0,006$. Подобные различия сохранялись и через 30 дней наблюдения. Исследование было досрочно завершено. Возможным объяснением увеличения риска перипроцедуральных кровотечений являются особенности фармакодинамики прасугрела — более быстрое и сильное подавление функции

тромбоцитов при назначении препарата в среднем за 6 часов до КАГ. Низкий риск ишемических событий в контрольной группе может быть связан с коротким интервалом между поступлением и направлением пациента в ангиографическую лабораторию. *Назначение прасутрела больным ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ при неизвестной коронарной анатомии и неопределенных показаниях к ЧКВ не рекомендовано* [8, 9].

ПРАСУТРЕЛ У БОЛЬНЫХ ОКС ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Оценка эффективности и безопасности прасутрела в сравнении с клопидогрелем при консервативной тактике лечения больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ проводилась в исследовании TRILOGY-ACS [11]. Было включено 9 326 больных, которые получали нагрузочную дозу прасутрела 30 мг с последующей поддерживающей 10 мг/сут или клопидогрел 300 мг и 75 мг/сут соответственно. В возрастной группе старше 75 лет, а также при весе менее 60 кг ($n = 2083$) прасутрел назначался в уменьшенной дозе 5 мг. Продолжительность наблюдения составляла 30 месяцев, в среднем 17 месяцев.

Среди принимавших прасутрел или клопидогрел не было выявлено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, как в целом по популяции 18,7 vs 20,3, $p=0,45$, так и возрастной группе < 75 лет: 13,9% vs 16%, $p=0,21$. Больших кровотечений было несколько больше у получавших прасутрел в сравнении с клопидогрелем: 2,5% vs 1,8%, $OR=1,23$, но без статистической достоверности. Интересно отметить, что у больных в возрасте < 75 лет наблюдалась тенденция к большему эффекту прасутрела в сравнении с клопидогрелем на первичные конечные точки после 12 месяцев терапии в сравнении с первыми 12 месяцами

лечения: $OR=0,72$ vs 0,99, $p=0,07$. Причем эти различия в эффективности касались и отдельных компонентов первичной конечной точки: ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти. При дальнейшем анализе было выявлено, что риск повторных ишемических событий в возрастной группе < 75 лет на терапии прасутрелом был ниже: $OR=0,85$, $p=0,04$, причем достоверная разница отмечалась в период >12 месяцев терапии: $OR=0,64$, $p=0,018$ vs <12 месяцев — $OR=0,94$, $p=nd$. Полученные результаты представляются важными, так как среди больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ лица с консервативной тактикой лечения характеризуются более высоким риском повторных сосудистых осложнений. Как правило, это больные более пожилого возраста, с множеством сердечно-сосудистых факторов риска, с перенесенными ИМ и инсультами в анамнезе, с сопутствующей патологией, с хронической сердечной или почечной недостаточностью. Так, если сравнивать частоту первичных конечных точек среди получавших клопидогрел или прасутрел в TRILOGY-ACS с аналогичными у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ и запланированной процедурой ЧКВ в исследовании TRITON-TIMI 38, то у первых она была существенно выше (табл. 2). Аналогичная группа больных с консервативной тактикой лечения была и в исследовании PLATO ($n=3948$), у которых, несмотря на позитивный эффект тикагре-лора, частота первичных конечных точек оставалась достаточно высокой — 12,2% [12]. *Тем не менее в настоящее время экспертное сообщество не рекомендует применение прасутрела при консервативной тактике ведения больных ОКС* [8, 9].

В исследовании DAPT [13] сравнивалась эффективность и безопасность стандартной (12 месяцев) и продленной (30 месяцев) двойной антитромбоцитарной терапии у больных после ЧКВ со стентированием. Из 9 961, включенных в исследование больных, 34,7% (3 461) в качестве

ингибитора P2Y₁₂-рецепторов получали прасугрел. В исследовании не проводился отдельный анализ результатов в зависимости от использованного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов или типа стента, но доступны данные по большой когорте больных (n = 2191), включенных в DAPT из исследования TL-PAS [14]. TL-PAS представляло собой открытое проспективное наблюдение, в которое включались больные (нестабильной стенокардией/ИМ, стабильной стенокардией, с безболевым ишемией миокарда), подвергнутые ЧКВ с имплантацией стента, покрытого паклитакселем, второго поколения, и получавшие прасугрел на протяжении 12 месяцев. Половина (n = 1093) из включенных в DAPT пациентов продолжали принимать прасугрел еще в течение 18 месяцев, а другая половина (n = 1098) — плацебо. Терапия прасугрелом на протяжении 30 месяцев в сравнении с 12 месяцами ассоциировалась с достоверно меньшим числом первичных конечных точек (ИМ, инсульт, смерть): 3,7% vs 8,8%, ОР-0,41, p<0,001. Количество смертей и инсультов было практически одинаковым в обеих группах и разница в эффективности при пролонгации терапии прасугрелом достигалась, прежде всего, за счет снижения риска ИМ: 1,9% vs 7,1%, ОР-0,26, p<0,001. Частота тромбоза стента при 30 и 12-месячной терапии прасугрелом, соответственно, составляла 0,2% vs 2,9%, ОР-0,06, p<0,001. Риск умеренных и тяжелых кровотечений при 30-месячной терапии увеличивался незначительно: 2,4% vs 1,7%, ОР-1,44, p=0,23. Таким образом, результаты представленного фрагмента исследования DAPT и частично TRILOGY-ACS позволяют предположить, что продление терапии прасугрелом свыше 12 месяцев может быть вполне оправданным у ряда больных ОКС, и особенно после ЧКВ, в отношении снижения риска ИМ и тромбоза стента. Конечно, доказательная база для подобного применения у прасугрела меньше, чем у тикагрелора (по результатам исследования PEGASUS

[15]), но и ему нашлось место в современных рекомендациях.

Пролонгация двойной антитромбоцитарной терапии на срок свыше 12 месяцев может быть рекомендована у ряда больных, перенесших ОКС, АКШ, ЧКВ, в случаях высокого риска ишемических событий, но при низком риске кровотечений. В настоящее время при продлении антитромбоцитарной терапии у больных стабильной ИБС после ЧКВ из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов предпочтение отдается клопидогрелу, а после ОКС — тикагрелору (60 мг x 2 раза в день) перед прасугрелом и клопидогрелом [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прасугрел — новый представитель группы тиенопиридинов, который характеризуется более мощным и предсказуемым в сравнении с клопидогрелом антитромбоцитарным действием. В настоящее время прасугрел в основном назначается при инвазивной тактике лечения больных ОКС, недостаточно изучена его эффективность при консервативной терапии. Вследствие более сильного воздействия на функцию тромбоцитов применение прасугрела ограничено у лиц с повышенным риском геморрагических осложнений (противопоказано у пациентов с ишемическим инсультом/ТИА в анамнезе, не рекомендовано у лиц в возрасте ≥75 лет и с низким весом < 60 кг). Однако у остальных больных высокого риска развития ишемических эпизодов прасугрел имеет явное преимущество в эффективности перед клопидогрелом. У ряда пациентов при низком риске геморрагических осложнений допускается пролонгация терапии прасугрелом на срок свыше 12 месяцев, хотя доказательная база подобного применения слабее, чем у тикагрелора. Хотелось бы также отметить, что при назначении тикагрелора, который занимает первое место в существующих

рекомендациях, достаточно часто возникают нежелательные явления в виде одышки (не всегда преходящей) и брадиаритмии, что требует отмены препарата. У prasugrela, как у более активного препарата в сравнении с клопидогрелем, риск геморрагических осложнений выше, что, безусловно, требует повышенного внима-

ния при его назначении, однако практически не отмечено других побочных явлений (тромбоцитопения и нейтропения встречаются крайне редко). Поэтому появление другого доступного ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, который представляет альтернативу клопидогрелу, может только приветствоваться.



ИСТОЧНИКИ

1. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. «Литтерра» 2011, 480 стр.
2. Kei AA, Florentin M et. al. Antiplatelet Drugs: What comes next? Clinical and Applied Thrombosis. *Hemostasis*, 2011, 17(1): 9-26.
3. Wiviott SD, Braunwald E et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357: 2001-2015.
4. Morrow DA, Wiviott SD et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*, 2009, 119: 2758-2764.
5. Wiviotti SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 723-31.
6. Wiviotti SD, Braunwald E et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*, 2008, 371: 1353-63.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2017, 00: 1-66.
8. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 59p.
9. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2017, 0: 1-48.
10. Montalescot G, Bolognese L et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 999-1010.
11. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Trilogy ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularisation. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367(4): 1297-1309.
12. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: sub-study from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Trial. *Br. Med. J.*, 2011, 342: 3527.
13. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371: 2155-2166.
14. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté Bapacitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation*, 2015, 131: 62-73.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372: 1791-1800.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

РОЛЬ АНТИТРОМБИНА В ДИАГНОСТИКЕ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ДВС-СИНДРОМА

(обзор литературы и данные реальной клинической практики)

Н.А. ВОРОБЬЕВА, д.м.н., профессор,

Северный филиал Национального медицинского исследовательского
центра гематологии Минздрава России

В статье рассматриваются вопросы патогенеза, диагностики и интенсивной терапии острого ДВС-синдрома на фоне дисфункции антикоагулянтной системы. Показана роль ранней лабораторной диагностики снижения активности антитромбина III для оптимизации интенсивной терапии острого ДВС-синдрома. С позиции доказательной медицины и реальной клинической практики продемонстрирована возможность использования концентрата антитромбина III.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДВС-синдром, антитромбин, полиорганная недостаточность, диагностика, интенсивная терапия

ROLE OF ANTITHROMBIN IN DIAGNOSTICS AND INTENSIVE THERAPY OF ACUTE DIC-SYNDROME

(review of literature and evidence of actual clinical practice)

N.A. VOROBIEVA, MD, Prof.

North Branch of the Federal State Budgetary Institution
of the National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Health of Russia

The article considers the issues of pathogenesis, diagnostics and intensive therapy of acute DIC-syndrome with underlying dysfunction of anticoagulant system. It also shows the role of early laboratory diagnostics of decreased antithrombin III activity for optimization of intensive therapy of acute DIC syndrome. The possibility of using antithrombin III concentrate has been demonstrated from the perspective of evidence-based medicine and real clinical practice.

KEYWORDS: DIC-syndrome, antithrombin, multi-organ failure, diagnosis, intensive care

Одним из самых тяжелых и серьезных дисбалансов системы гемостаза в практике критической медицины является острый ДВС-синдром. Искусство врача-интенсивиста, реаниматолога, хирурга, акушера часто определяется именно успехами в интенсивной терапии данного состояния.

Как известно, ДВС-синдром является неспецифическим универсальным клинико-патологическим процессом, осложняющим течение

самых многочисленных заболеваний, а также причиной высокой летальности, что определяет междисциплинарность и актуальность данной проблемы для врачей всех специальностей. Многочисленные фундаментальные работы отечественных и зарубежных авторов посвящены вопросам этиологии, патогенеза, диагностики и интенсивной терапии острого ДВС-синдрома. Немаловажно отметить, что ДВС-синдром осложняет и предопределяет

прогноз ряда форм сепсиса, акушерской патологии, инфекционно-септических состояний, травм, ожогов, оперативных вмешательств и всех критических состояний, сопровождающихся синдромом полиорганной недостаточности (ПОН) [1, 2].

Являясь одной из основных составляющих ПОН, острый ДВС-синдром в значительной степени предопределяет исход заболевания, а лечение его представляет трудную задачу и далеко не всегда бывает успешным. При этом необходимо отметить, что исход фоновых заболеваний в значительной мере зависит от степени ургентности и объема интенсивной терапии ДВС-синдрома. Однако зачастую недостаточные представления о патогенезе и клинических проявлениях ДВС-синдрома приводят к неполноценной и несвоевременной диагностике данного осложнения и фрагментарности последующих мероприятий, направленных на коррекцию нарушений системы гемостаза.

Как известно, кроме активации коагуляции в патогенезе ДВС-синдрома значимую роль играет дисфункция антикоагулянтной системы. В первую очередь нарушаются механизмы регуляции образования тромбина на фоне дефицита АТ III в силу ряда причин. Во-первых, активность АТ III снижается вследствие его продолжающегося потребления на фоне образования тромбина и других активированных протеаз, с которыми АТ III способен образовывать комплексы [3]. Во-вторых, АТ III разрушается эластазой активированных нейтрофилов. И наконец, вследствие развития дисфункции печени нарушается синтез АТ III и происходит экстравазальная утечка данного ингибитора протеаз.

По мнению большинства авторов, наиболее важным тестом для диагностики и оценки тяжести ДВС-синдрома является мониторинг активности АТ III [1, 2, 4–8], так как при этом патологическом состоянии накапливается значительное количество активированных форм

протеолитических ферментов, на нейтрализацию которых и используется данный антикоагулянт. Исследование активности АТ III в динамике ДВС-синдрома позволяет судить о его потреблении активированными факторами свертывания крови и об эффективности терапии, в частности гепарином, СЗП, концентратами АТ III и антипротеазами, т. е. лечебный эффект гепарина резко ослабляется при уменьшении активности АТ III [1, 9]. Немаловажно отметить, что в 2016 г. японские авторы включили обязательную лабораторную оценку функциональной активности АТ III в обновленную шкалу диагностики ДВС-синдрома [8].

Из литературных данных известно, что существуют как наследственные, так и приобретенные причины дефицита антитромбина III. Впервые наследственный дефицит антитромбина, клинически проявляющийся тромбофилией, был описан Egeberg в 1965 г. По некоторым данным, присутствие наследственного дефицита АТ III в общей популяции составляет до 0,003% [9], а среди пациентов с клинически значимыми эпизодами венозного тромбоэмболизма до 3–5% [10, 11]. В настоящее время хорошо изучено два основных типа наследственного дефицита АТ III. Так, первый тип обусловлен низким уровнем АТ III с нормальной функциональной активностью, а при втором типе АТ III присутствует в плазме крови в нормальном количестве, но его функциональная активность нарушена. В большинстве случаев это обусловлено нарушением процесса связывания АТ III с гепарином, хотя описаны и другие изменения структуры молекулы АТ III.

Генетически обусловленный дефицит АТ III связан с наследованием дефектного гена по аутосомному доминантному механизму, что сопровождается повышенным риском как венозного, так и артериального тромбоза с манифестацией клинических проявлений в молодом возрасте. Гомозиготное носительство наследст-

венного дефицита АТ III представляет собой весьма редкую патологию, сопровождающуюся манифестацией тромбообразования у новорожденных или в раннем детстве. Гетерозиготный дефицит АТ III приводит к развитию венозного тромбоза, который клинически проявляется в возрасте после двадцати лет. Дефектный ген наследуется по аутосомному доминантному типу, при этом у кровных родственников обнаруживается различная генетическая патология. Дефект чаще возникает в процессе трансляции или после процессинга в результате замещения одной аминокислоты в начале β -цепи пептида. Замещение, которое приводит к присутствию полярных аминокислот в данной локализации («ген Wibble»), обуславливает снижение функциональной активности антитромбина III. Другие замещения связаны с менее выраженным снижением активности энзима. Клинически «ген Wibble» ассоциируется с повышенным риском тромбоза, который проявляется в более раннем возрасте, как правило, от десяти до двадцати лет [12].

В практике интенсивной терапии и медицины критических состояний наибольшее распространение, а значит, и клиническое значение имеет приобретенный дефицит АТ III, который возникает вследствие его повышенного потребления. Основная причина данного состояния заключается в чрезмерной активации системы коагуляции крови при ДВС-синдроме, сепсисе, ССВО. Любые состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, повреждением эндотелия, присутствием антифосфолипидных антител, тромбинемии, приводят к повышенному потреблению АТ III. Также известны другие известные механизмы приобретенного дефицита АТ III, включающие нарушение синтетической функции при хронических заболеваниях печени, недоношенности и потери белков при нефротическом синдроме или асците.

В конце 70-х — середине 80-х гг. XX в. появились первые работы, в которых приводились данные результатов исследования АТ III при ДВС-синдроме [13–15]. В этих и последующих публикациях было подтверждено закономерное снижение активности АТ III в ходе развития синдрома ДВС вследствие его потребления тромбином и другими плазменными сериновыми протеазами, что создает состояние гепаринорезистентности и способствует прогрессированию тромбинемии [16]. Данный факт имел большое значение для понимания главных механизмов патогенеза ДВС-синдрома и явился основой для разработки принципиально нового направления в интенсивной терапии ДВС-синдрома, основанного на введении больших доз свежезамороженной плазмы и мини- доз гепарина на фоне удаления патологических ингибиторов факторов свертывания крови.

Лечение острого ДВС-синдрома представляет достаточно трудную задачу, так как в организме пациента за весьма короткий период времени развиваются достаточно значимые нарушения в системе гемостаза, которые требуют безотлагательной опережающей интенсивной терапии. В значительной степени исход заболевания зависит от своевременной диагностики ДВС-синдрома и оперативной корригирующей терапии. Последняя, в свою очередь, предусматривает комплексное патогенетическое воздействие на систему гемостаза, гемодинамику, метаболизм и ПОН. Опыт терапии острого ДВС-синдрома, накопленный крупнейшими специалистами в области клинической гемостазиологии, свидетельствует о том, что панацеи в виде какого-либо высокоэффективного препарата не существует. Всегда необходимо обязательное проведение целого комплекса лечебных мероприятий.

Обобщая современные данные литературы, патогенетические принципы интенсивной те-

рапии ДВС-синдрома можно свести к следующему [2, 3, 5, 17]:

- устранение или уменьшение действия провоцирующего пускового фактора – этиотропная терапия (сепсис, шок, травма);
- предупреждение дальнейшего внутрисосудистого свертывания крови;
- элиминация из кровотока микротромбов и агрегатов клеток, активных патологических факторов свертывания — активная детоксикация;
- восстановление нормального функционирования системы гемостаза и реологических свойств крови;
- коррекция нарушений микроциркуляции, водно-электролитных нарушений и кислотно-щелочного равновесия;
- устранение проявлений синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Формирование и прогрессирование ДВС-синдрома во многом зависит от истощения антикоагулянтной системы, а именно системы АТ III, эндогенного гепарина, протеинов С (ПрС) и S (PS). В связи с этим вполне логичным и правомочным является терапевтический подход, основанный на принципе заместительной антикоагулянтной терапии. Наиболее часто используемым препаратом в данной ситуации является донорская СЗП, при этом объем трансфузии ее должен быть тем больше, чем острее и тяжелее клинические проявления ДВС-синдрома. Эффект СЗП прежде всего связан с присутствием в ней основного антикоагулянта — АТ III, который является основным физиологическим ингибитором тромбина и противовоспалительным агентом. При этом следует учитывать, что АТ III циркулирует в крови в форме, проявляющей низкую ингибиторную активность, в связи с чем для увеличения его активности необходим кофактор, а именно гепарин. Основными механизмами действия комплекса «АТ III — гепарин» является блокирование про-

цесса трансформации протромбина в тромбин, ингибирование образованного тромбина, а также активированного фактора X (Ха) [4, 10, 13].

Известно, что на долю АТ III приходится до 80% всей антикоагулянтной активности плазмы [18—21]. Концентрация АТ III в плазме здорового человека составляет 0,15—0,18 мг/мл, а его активность колеблется в пределах 80—120% [12]. Период полужизни молекулы АТ III в циркулирующей крови в физиологических условиях составляет около 55—60 ч, но при остром ДВС-синдроме он резко сокращается до 3—4 ч, что всегда следует учитывать при заместительной интенсивной терапии данного состояния. Основным местом синтеза молекулы АТ III является печень, при этом в небольшом количестве он синтезируется в эндотелии и в ткани легкого. Следует отметить, что АТ III является одним из наиболее исследованных ингибиторов плазмы крови. Кроме того, достаточно долгое время его считали основным и единственным антикоагулянтом. Антикоагулянтный эффект АТ III прежде всего связан со способностью данного белка ингибировать различные соединения и факторы (*рис. 1*), участвующие в процессе свертывания крови, и в первую очередь это тромбин, Ха-фактор, а также XIIa-, XIa-, IXa-факторы.

Необходимо учитывать, что при остром ДВС-синдроме период полужизни АТ III сокращается до 4 ч и менее [12], в связи с чем может возникнуть потребность в перманентном введении концентрата антитромбина под контролем его активности в плазме крови. По некоторым данным, при адекватной коррекции дефицита АТ III интенсивность и длительность течения ДВС может быть значительно сокращена, что позволяет добиться существенного повышения выживаемости больных. На ранних этапах развития ДВС, когда снижение активности АТ III еще не достигло критического уровня, терапия гепарином может быть еще достаточно

эффективной. Однако в связи с тем, что антикоагулянтное действие гепарина определяется уровнем активности АТ III, при ее снижении до 75% для достижения сопоставимого эффекта на свертывание гепарина требуется в два, а при активности АТ III 50% в пять раз больше, чем при нормальном уровне АТ III. С другой стороны, хорошо известно, что сама по себе интенсивная гепаринизация может приводить к дальнейшему снижению уровня активности АТ III, обусловленного увеличением его потребления и активацией липопротеидлипазы [22].

На основании мнений различных авторов можно сделать два основных вывода. Во-первых, поддержание достаточно высокого уровня АТ III (зачастую выше нормы) является абсолютно необходимым условием успешной терапии ДВС-синдрома любой этиологии. Во-вторых, эффективность использования АТ III объясняется, кроме его основного механизма, и его противовоспалительным действием, реализуемого за счет синтеза простагланцинов, которые, в свою очередь, уменьшают образование свободных радикалов из активированных моноцитов, что уменьшает гиперагрегацию тромбоцитов.

В связи с потенциальными проблемами, связанными с применением СЗП, в настоящее время заслуженное внимание привлекает использование концентратов антитромбина III в коррекции дефицита естественных антикоагулянтов. Применение концентрата АТ III в условиях дефицита активности АТ III существенно возросло благодаря его способности эффективно восстанавливать циркулирующие количества

данного антикоагулянта до нормального физиологического уровня. Поскольку АТ III является основным ингибитором тромбина, представляется особо интересным и патогенетически оправданным использование его препаратов при интенсивной терапии ДВС-синдрома.

В настоящее время фармацевтические компании наладили выпуск лечебных препаратов АТ III как из донорской плазмы, так и рекомбинантных [1, 2]. Концентрат АТ III был получен из человеческой плазмы и впервые использо-

ван в терапевтической практике еще в 1974 г. Препарат концентрата АТ III представляет собой стабильный свободный от консервантов лиофилизированный препарат, получаемый из пулированной человеческой плазмы пу-

тем сложной переработки с использованием усовершенствованного метода холодового этанолового фракционирования по Кону. Данный препарат пастеризуется нагреванием раствора до 60 °С в течение как минимум 10 ч, что минимизирует риск передачи инфекционных патогенов. Препарат вводится внутривенно в течение 10–20 мин, при этом у пациентов с дефицитом АТ III его уровень возрастает на 1,6–2,1% на единицу введенного препарата.

Рандомизированное исследование сравнительной эффективности лечения ДВС-синдрома гепарином, концентратом АТ III или сочетанием АТ III-гепарин показало, что у пациентов с ДВС-синдромом, имевших уровень АТ III $52,6 \pm 9,7\%$ от нормы, введение концентратов АТ III до восстановления нормального уровня ингибитора было значительно более эффективным, чем лечение только одним гепарином [14, 15].

РИСУНОК 1. Участие антитромбина III в инактивации тромбина и других факторов свертывания крови (Цит. по В.Г. Лычеву, 1985)



Однако следует отметить, что у пациентов с массивными травмами сочетание концентрата АТ III с гепарином не только не дало дополнительных преимуществ по сравнению с АТ III, но и потребовало достоверно большего объема переливания крови, что объясняется повышенной кровоточивостью при комбинированной терапии [23].

Необходимо учитывать, что восстановление активности АТ III снижено у пациентов с тромбозом и ДВС, а также у пациентов, которые находятся на длительной заместительной терапии гепаринами. При введении АТ III, меченого радиоактивным изотопом, здоровым людям, его период полувыведения составляет от 2,8 до 4,8 суток. Оптимальная доза введенного препарата рассчитывается исходя из того, что желаемый уровень АТ III составляет 80—120%, а рост активности составляет 1,4% на 1 ЕД препарата на 1 кг массы тела.

При прогрессировании ДВС-синдрома анти-тромбин III значительно потребляется, в связи с этим закономерно снижается и его активность. Известно, что снижение уровня активности АТ III до 50—60% является предиктором летального прогноза при ДВС-синдроме, а 20%-ный уровень гарантирует 100%-ную смертность пациентов. В экспериментах на животных с ДВС-синдромом использование АТ III показало его значимую клиническую эффективность. Так, введение концентрата АТ III профилактически или в течение 5 ч после инфицирования животных с формированием септицемии корригировало нарушение коагуляционного профиля и достоверно снижало смертность. Опыт использования АТ III у пациентов с острым ДВС-синдромом достаточно трудно интерпретировать, поскольку имеющиеся наблюдения неоднородны по своему дизайну. Данные исследования часто имеют недостаточную выборку, плохо рандомизированы по группам, критериям включения и эффективно-

сти, исходному уровню активности АТ III из-за неоднородности клиники и причины ДВС. Однако, несмотря на это, большинство исследований все-таки демонстрирует улучшение коагуляционных показателей и укорочение периода ДВС крови при использовании концентратов АТ III.

Первое крупномасштабное проспективное рандомизированное клиническое исследование использования концентрата АТ III при ДВС-синдроме и шоке было проведено Blauhut В. в 1985 г., где было продемонстрировано, что концентрат АТ III может быть успешно применен в лечении острого ДВС-синдрома в терапевтических дозах даже без дополнительного назначения гепарина. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Vinazzer H.A. (1989), впервые было показано снижение смертности у пациентов с ДВС-синдромом при использовании концентрата АТ III (смертность в группе контроля составила 30% против 14% в группе с использованием АТ III ($p = 0,04$)). В результате данного исследования был сделан оптимистический вывод, что адекватная терапия концентратом АТ III приводит не только к сокращению проявлений шока и ДВС, но также увеличивает выживаемость данных пациентов. В дальнейшем этим же автором было продолжено изучение влияния введения концентрата АТ III на смертность у пациентов с ДВС крови. В рандомизированном контролируемом исследовании на 170 пациентах (85 пациентов — введение концентрата АТ III при его исходной активности ниже 80%, 85 пациентов — введение гепарина по 300 МЕ/час при постоянной его инфузии) было показано снижение смертности в группе АТ III (13%) против контроля (31%, $p < 0,005$) [14, 15, 23].

Метаанализ терапии концентратом АТ III у пациентов с септическим шоком и ДВС-синдромом, проведенный Levi M. и соавт. в 1999 г.,

показал статически значимое снижение смертности от септического шока и ДВС-пациентов, получавших концентрат АТ III (47% в группе контроля и 32% в группе АТ III). Однако и при шоке, не осложненного сепсисом, была выявлена высокая клиническая эффективность концентрата антитромбина. Последующими работами Maki M. и соавт. (1987), Albert J. и соавт. (1992) было показано, что показатели свертывающей системы крови, фибринолиза, а также проявления системного воспалительного ответа нормализовались быстрее при использовании в терапии ДВС-синдрома концентрата АТ III [23].

Влиянию концентрата АТ III на проявления органной дисфункции у пациентов с шоком было посвящено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Inthorn D. и соавт. (1997). Концентрат АТ III вводили под лабораторным контролем его активности в плазме до уровня 120% в течение 14 суток. Было показано, что введение пациентам концентрата АТ III достоверно снижало частоту возникновения ДВС при шоке ($p < 0,05$), кроме того, препарат оказывал протективное воздействие на функции легких, печени, почек по сравнению с группой плацебо. Сходные результаты, свидетельствующие о целесообразности применения концентрата антитромбина III в подобных ситуациях, были также продемонстрированы Hinshaw LB в 1990 г. О позитивном влиянии терапии с применением концентрата антитромбина III на состояние пациентов с травмой, отягощенной развитием ДВС-синдрома, также указывали в 2004 г. Miniello S. и соавт. [23].

Существуют отдельные данные, что терапия концентратом АТ III предотвращает развитие ПОН и улучшает выживаемость у пациентов, находящихся в критических состояниях. Восстановление уровня АТ III в экспериментальной модели ДВС-синдрома адекватно блокирует системную активацию коагуляции, снижает

выраженность органной дисфункции и улучшает исход. По данным Ilias W и соавт. (2000), высокие дозы концентрата АТ III (30000 МЕ за четверо суток) при тяжелом сепсисе относительно безопасны и хорошо переносятся пациентами, при этом активность АТ III в плазме повышается с низкого базального уровня до 120% и остается на этом уровне в течение четырех суток терапии. Авторы изучили некоторые фармакокинетические параметры концентрата АТ III у пациентов на фоне тяжелого сепсиса. Так, средний объем распределения концентрата АТ III составляет 4,5 л, это означает, что препарат почти не выходит из плазмы в ткани. В ответ на терапию у пациентов с тяжелым сепсисом активность АТ III повысилась в среднем на 1,75% на 1 МЕ/кг. В экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, были получены доказательства того, что АТ III в концентрации, значительно превышающей физиологическую, обладает выраженной противовоспалительной активностью в дополнение к своему антикоагулянтному эффекту. Так, Harada N и соавт. (1999) изучили способность АТ III активировать высвобождение простациклина из эндотелиальных клеток и снижать ишемическое/реперфузионное повреждение печени крыс. Было показано, что концентрат АТ III снижает реперфузионное повреждение и улучшает микроциркуляцию в зоне ишемии и реперфузии, стимулирует синтез простациклина, который ограничивает взаимодействие между эндотелиальными клетками и нейтрофилами, снижает агрегацию тромбоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов. Интересно, что данный эффект нивелируется добавлением гепарина. Антагонизм гепарина обусловлен тем, что АТ III стимулирует продукцию простациклина, связываясь с гепариноподобными молекулами на мембранах эндотелиальных клеток [1, 2, 23].

Эффективность концентрата АТ III также определяется методом введения препарата и фармакокинетическими особенностями при различных состояниях. Aibiki M и соавт. (2007) изучили фармакокинетические параметры концентрата АТ III у пациентов в критических состояниях. Активность АТ III в плазме крови после инфузии препарата у критических пациентов была значительно ниже, чем у пациентов с врожденным дефицитом АТ III. Кроме того, авторы представили доказательства более высокой эффективности введения небольших доз препарата (500 Ед) несколько раз в сутки перед однократным введением всей суточной дозы (1500 Ед).

Было проведено множество экспериментальных исследований на животных, посвященных применению АТ III при тяжелом сепсисе. Ostrovsky L и соавт. (1997) изучили эффекты АТ III на модели ишемического/реперфузионного повреждения кишечника. Авторы применяли высокие дозы концентрата АТ III. Предварительное болюсное введение 250 Ед/кг АТ III вызвало снижение числа и адгезивных свойств лейкоцитов до начального уровня, а также на 50% понизило сосудистую проницаемость в зоне повреждения. Данное исследование продемонстрировало, что АТ III может использоваться в терапии для ослабления реакции лейкоцитов на воспаление. Данные множества клинических плацебо-контролируемых исследований также свидетельствуют о целесообразности применения АТ III при сепсисе и септическом шоке с целью предотвращения ДВС-синдрома и летального исхода. Авторы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования пришли к заключению, что концентрат АТ III значимо сокращает частоту сепсис-индуцированного ДВС-синдрома при септическом шоке.

Наконец, в 2000 г. завершилось двойное слепое плацебо-контролируемое мультицент-

ровое клиническое исследование KyberSept. В данное исследование было рандомизировано 2 314 пациентов с тяжелым сепсисом, у которых проводилось сравнение терапии концентратом АТ III (в общей дозе 30 000 МЕ за 4 суток) и плацебо. Результаты исследования показали отсутствие различий в 28-суточной летальности между группами (38,9% и 38,7%, $p = 0,94$). Уровень летальности на 56-е и 90-е сутки, а также летальность в отделении интенсивной терапии не отличались между группами. В подгруппе пациентов, которые не получали в качестве сопутствующей терапии гепарин в течение 4-дневной фазы терапии (698), 28-дневная летальность была ниже в группе терапии АТ III — 37,8% по сравнению с плацебо-группой — 43,6% ($p = 0,08$), но различие не достигло статистической достоверности. Данная тенденция стала достоверной спустя 90 суток после начала исследования (44,9% в группе АТ III и 52,5% в группе плацебо, $p = 0,03$). У пациентов, получающих концентрат АТ III и сопутствующую терапию гепарином, наблюдалось значительное увеличение частоты кровотечения (23,8% и 13,5%, $p < 0,001$). В результате исследование было прекращено, и авторы пришли к выводу, что терапия высокими дозами концентрата АТ III, начатая в течение первых шести часов после начала заболевания, не влияет на 28-суточную летальность у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Применение высоких доз концентрата АТ III в комбинации с гепарином связано с повышенным риском кровотечения. Есть основания предполагать наличие положительного эффекта терапии концентратом АТ III без сопутствующего назначения гепарина.

Результаты данного крупного международного исследования разочаровывали, так как множество доклинических и проспективных клинических исследований фазы II свидетельствовали об эффективности концентрата АТ III

при сепсисе. Более низкая, чем ожидалась, частота снижения активности АТ III в момент включения в исследование KyberSept, возможно, повлияла на снижение ожидаемого терапевтического эффекта высоких доз концентрата АТ III. Кроме того, как уже отмечалось ранее, для активизации местной антикоагулянтной и противовоспалительной активности АТ III должен связаться с гликозаминогликанами на поверхности эндотелия или клеток воспаления. Гепарин конкурентно подавляет связывание АТ III с аминокликами и, таким образом, нивелирует влияние АТ III. Данные результаты согласуются с результатами KyberSept, где в подгруппе пациентов, не получавших гепарин, был продемонстрирован положительный эффект высоких доз концентрата АТ III. Всем пациентам группы терапии вводилась одинаковая доза концентрата АТ III (всего 30000 МЕ), и неясно, позволяло ли это достичь оптимальной активности АТ III у каждого пациента с сепсисом. Независимыми экспертами проводился мониторинг безопасности терапии, который оценивал частоту геморрагических событий. Хотя в группе терапии концентратом АТ III наблюдалась большая частота геморрагических эпизодов, смертельные случаи, обусловленные развитием тяжелого кровотечения, отсутствовали в обеих группах. Повышение частоты геморрагических эпизодов ранее не было замечено в клинических контролируемых исследованиях II фазы применения высоких доз концентрата АТ III [24, 25].

Анализируя результаты исследования KyberSept, следует отметить, что исследования, показавшие отсутствие положительного эффекта концентрата АТ III на выживаемость, были посвящены изучению концентрата АТ III у пациентов с сепсисом, а не собственно ДВС-синдромом, т. е. неясно у какой доли пациентов можно было поставить диагноз ДВС-синдрома в соответствии с современными критериями. Так, в

2006 г. исследование Kienast J (2006), посвященное использованию высоких доз концентрата АТ III у пациентов с тяжелым сепсисом, где из группы пациентов, участвовавших в KyberSept, были выделены пациенты, имеющие и не имеющие ДВС-синдром, продемонстрировало отсутствие какого-либо влияния препарата на летальность у пациентов без ДВС-синдрома, а при наличии ДВС-синдрома концентрат АТ III достоверно снижал летальность на 14,6% ($p = 0,02$). Отрицательные эффекты концентрата АТ III также зависели от наличия или отсутствия ДВС-синдрома. Так, было показано, что частота геморрагических осложнений при использовании концентрата АТ III была выше у пациентов без ДВС-синдрома, а при его наличии она не превышала частоту геморрагических осложнений на фоне плацебо-терапии.

Согласно систематическому обзору исследований, посвященных применению концентрата АТ III при ДВС-синдроме на фоне сепсиса, авторы сделали вывод о том, что назначение концентрата АТ III, вероятно, предотвращает развитие ПОН и улучшает выживаемость. Однако доступные в настоящее время данные не позволяют оценить безопасность препарата в отношении развития геморрагических осложнений и окончательно оценить его эффективность в клинической практике [23].

Следует отметить, что выбранные для достижения уровня АТ III, близкого к 100%, дозы препарата существенно отличаются в различных исследованиях. В одном из исследований пациенты с ДВС были разделены на группу 50 ЕД/кг/сут и 100 ЕД/кг/сут для достижения сверхнормального уровня активности АТ III более 150% и более 200% соответственно. Обе группы продемонстрировали преходящее снижение фрагментов протромбина 1+2 и ТАТ, что было связано с наличием в концентрате гепарина, при этом уровень тромбоцитов и показатели гемостаза оставались неизменными.

Новый систематический Кохрановский обзор по использованию концентрата АТ III был опубликован Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. в 2016 г. [23]. Данный обзор был опубликован в 2008 г. и обновлен в 2015 г. Основной целью метаанализа явилась оценка влияния концентрата АТ III на смертность у критических пациентов и развития побочных явлений на фоне данной терапии. Были проанализированы осложнения, специфические и не относящиеся к данной терапии, кровотечения, воздействие на сепсис и прогрессирование ДВС-синдрома, продолжительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и в больнице в целом. Были проанализированы рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) независимо от статуса публикации, даты публикации, состояния ослепления, результатов. Важно отметить, что авторы обзора связались с исследователями, чтобы получить недостающие данные. В целом в обзор было включено 30 РКИ с общим количеством 3 933 пациентов (Albert 1992; Balk 1995; Baudo 1992; Baudo 1998; Blauhut 1985; Diaz-Cremades 1994; Eisele 1998; Fourrier 1993; Fulia 2003; Gando 2013; Grenander 2001; Haire 1998; Harper 1991; Inthorn 1997; Kobayashi 2003; Langely 1993; Lavrentieva 2008; Maki 2000; Mitchell 2003; Muntean 1989; Neporada 2008A; Nishiyama 2011; Palareti 1995; Schmidt 1998; Schorr 2000; Schuster 1997; Smith-Erichsen 1996; Vorobyeva 2007; Warren 2001; Waydhas 1998), из них 2 пилотных клинических исследования были проведены в России в г. Архангельске (Neporada-Vorobyeva 2008A; Vorobyeva 2007) [24, 25]. Анализ смертности в РКИ не показал существенного влияния концентрата АТ III из-за гетерогенности групп пациентов, при этом анализ подгрупп показал увеличение риска кровотечения при травме и улучшение исхода по СПОН у пациентов с сепсисом в группе концентрата АТ III [23].

Таким образом, в течение более чем 15 лет концентрат АТ III успешно используется в профилактике и терапии у пациентов с приобретенным дефицитом АТ III на фоне острого ДВС-синдрома.

На базе ГБУЗ АО Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска нами было проведено пилотное исследование по изучению эффективности использования концентрата АТ III (*Baxter*) у пациентов с острым ДВС-синдромом на фоне снижения активности АТ III ниже 50% в реальной клинической практике [24, 25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше ретроспективное исследование включало анализ реанимационных карт всех пациентов, находившихся в ОАРИТ в период с января по июнь 2008 г. Отбор пациентов для дальнейшего анализа осуществлялся по критериям синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): отбирались пациенты, у которых хотя бы в течение суток присутствовали 3 и более признака ССВО. В течение 4 суток с момента развития ССВО данные пациенты оценивались по диагностическим критериям ДВС-синдрома Японской ассоциации критической медицины DIC JAAM (*табл. 1*), прогностической шкале APACHE II и шкале органной дисфункции SOFA, а также фиксировались лабораторные биохимические и общеклинические показатели; газовый состав артериальной крови; показатели системы гемостаза (уровень фибриногена, АТ III, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), количество тромбоцитов. Оценивались объемы гемотрансфузии, назначение антикоагулянтов, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, а также летальность на 30-е сутки. На фоне ССВО у пациентов в критических состояниях

ТАБЛИЦА 1. Шкала ДВС Японской ассоциации критической медицины

Баллы	0	1	3
Критерии ССВО	0	1-2	≥3
Количество тромбоцитов (*10 ⁹ /л)	≥120	≥80 и <120 или снижение > 30% за 24 часа	<80 или снижение >50% за 24 часа
МНО	<1,2	≥1,2	
ПДФ (мг/л)	<10	≥10 и <25	≥ 25
Общее количество баллов 4 и более – диагноз ДВС			

частота ДВС-синдрома достигает 78%. Дефицит АТ III ниже 50% встречается у 89% пациентов с диагнозом ДВС-синдрома. Таким образом, дефицит АТ III, сопровождающий ССВО, может служить в качестве диагностического критерия ДВС-синдрома.

Далее в клиническое проспективное рандомизированное контролируемое исследование был включен 21 пациент в возрасте от 16 до 69 лет массой тела от 50 до 100 кг с установленным диагнозом ДВС-синдрома (по критериям ДВС А — клиническая ситуация, В — клинические симптомы, С — лабораторные маркеры), наличием тромбинемии (D-димер выше 0,5 нг/мл, РФМК выше 14 мг/100 мл) и снижением активности антитромбина ниже 70%. Были определены следующие критерии исключения: отказ от участия в исследовании; количество тромбоцитов менее 60 × 10⁹/л; продолжающееся кровотечение, вызванное другими, кроме ДВС, причинами; применение ингибиторов фибринолиза, протамина и других гемостатических препаратов. Пациенты были случайно (с использованием метода конвертов) распределены в группу терапии концентратом анти-тромбина III (n = 12) и СЗП (n = 9).

При использовании СЗП ее трансфузия выполнялась в дозе 10–17 мл на кг веса не позднее 10 минут после размораживания. В группе концентрата АТ III препарат вводился при по-

мощи инфузомата со скоростью 1000 МЕ/час в дозе, рассчитываемой по следующей формуле: доза концентрата АТ III [МЕ] = (100% — активность АТ III [%] пациента) × масса пациента [кг].

В рамках исследования назначение перечисленных препаратов производилось в течение 3 суток (в день включения пациента в исследование спустя 24, 48 и 72 ч) в том случае, если уровень АТ III в плазме крови пациента был ниже 70%. В качестве антикоагулянтной терапии у 8 пациентов из группы концентрата АТ III и 5 пациентов из группы СЗП использовался над-ропарин в дозе 5700 Ед в сутки и у 4 пациентов из каждой группы — гепарин в дозе 15000 Ед в сутки. Исследование системы гемостаза выполнялось на анализаторе STA-Compact с использованием реактивов STA-Diagnostica. Кровь на исследование забиралась в стандартные гемостазиологические вакутейнеры Vacuette (Gneiner bio-one).

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: 1) динамика клинических признаков; 2) лабораторные биохимические и общеклинические исследования; 3) оценка газового состава артериальной крови; 4) динамика лабораторных маркеров ДВС (АТ III, АЧТВ, МНО, ТВ, РФМК, D-димера, количество тромбоцитов, функциональная активность тромбоцитов); 5) шкалы оценки тяжести состояния пациента APACHE II, SOFA; 6) показатель

летальности на 14-е и 28-е сутки; 7) сроки госпитализации в отделении интенсивной терапии и стационаре. Безопасность применения концентрата АТ III и СЗП оценивалась по частоте возникновения неблагоприятных эффектов (трансфузионные конфликты, аллергические реакции, анафилактический шок, факт заражения инфекцией, передающейся через кровь).

Статистический анализ данных проводился при помощи описательной статистики для количественных, нормально распределенных переменных (двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями), непараметрически распределенных переменных (тест Уилкоксона), корреляционный и регрессионный анализ выполнялся с применением ANOVA (коэффициента корреляции Пирсона, r), двухстороннего точного критерия Фишера (F) с использованием программного обеспечения Excel 5.0 for Windows, и SPSS 11.0 for Windows. Статистически значимыми считались результаты при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу концентрата АТ III было включено 12 пациентов ($n = 12$), мужчин — 50%, средний возраст 42 ± 5 лет. Средний срок пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) составил $7 \pm 1,6$ суток, а общий срок госпитализации $29,4 \pm 5,8$ суток. Летальность в данной группе составила 30% ($n = 4$). Пациенты группы СЗП ($n = 9$) (мужчин — 77%, средний возраст $54,0 \pm 5,8$) были старше пациентов первой группы, однако различие не достигло статистической достоверности ($p = 0,13$). Летальность в группе СЗП составила 44% ($n = 4$), при этом достоверных различий в уровне летальности между группами не было выявлено ($p = 0,67$). Средний срок лечения в ОИТ не отли-

чался от такового в группе АТ III и составил $7 \pm 1,3$ суток. Тем не менее общий срок госпитализации в группе СЗП был достоверно ($p = 0,04$) ниже и составил $14,6 \pm 3,4$ суток. Это различие объясняется полученным в исследовании фактическим различием в летальности в ОИТ: в группе АТ III умерло 4 пациента из 12, а в группе плазмы — 4 из 9, и, хотя различие оказалось статистически недостоверным, оно могло повлиять на другие параметры.

При оценке общего состояния на момент включения в исследование количество баллов по прогностической шкале АРАСНЕ II у пациентов группы СЗП было достоверно больше, чем у пациентов группы АТ III: $16,22 \pm 2,33$ и $8,2 \pm 2,32$ соответственно ($p = 0,03$). Средним значениям соответствовал прогнозируемый риск летального исхода 24% и 9% соответственно. Данное различие вполне объяснимо небольшим объемом выборки пациентов, включенных в исследование, неоднородностью клинической ситуации, а также большим разбросом такого параметра, как возраст пациентов. В то же время прогнозируемая летальность, определенная при помощи шкалы АРАСНЕ II у наших пациентов в обеих группах, была значительно меньше действительной. Это еще раз подтверждает факт, что присутствие ДВС-синдрома значительно ухудшает прогноз, а также точку зрения, что для диагностики ДВС недостаточно общеклинической оценки пациентов, а необходимы специфические признаки и маркеры.

Оценка пациентов по шкале органной дисфункции SOFA при поступлении и в момент включения в исследование была выше в группе СЗП, хотя и статистически недостоверна. Спустя сутки с момента включения в исследование и далее в течение еще 2 дней наблюдений эта разница стала значимой (табл. 2).

Доза концентрата АТ III, вводимого в первые сутки исследования, составила — 750 ± 75 Ед, (12 ± 1 Ед/кг). Потребность в введении концен-

ТАБЛИЦА 2. Выраженность органной дисфункции, оцененная по шкале SOFA, у больных с ДВС-синдромом в разных группах пациентов при поступлении и в период наблюдения

Группы	SOFA	SOFA 0	SOFA 24	SOFA 48	SOFA 72
Концентрат					
АТ III	5,40 ± 2,1	4,3 ± 1,3	3,67 ± 1,3	3,11 ± 1,4	3,43 ± 1,7
СЗП	7,60 ± 1,29	8,00 ± 1,44	7,56 ± 1,08	7,38 ± 1,44	9,60 ± 0,93
p	0,47	0,08	0,03	0,05	0,01

SOFA — оценка по шкале SOFA при поступлении, SOFA 0 — в момент включения пациента в исследование и SOFA 24, 48, 72 спустя 24, 48 и 72 ч после начала терапии. P — значение p, полученное при сравнении между группами количества баллов по шкале SOFA в определенные моменты времени.

трата АТ III на вторые сутки исследования возникла у 2 пациентов в дозе 500 и 1000 Ед. В группе СЗП потребность в трансфузии донорской плазмы возникала чаще, у большинства пациентов — ежедневно. Средняя доза СЗП в день включения в исследование составила 684 ± 53 мл, на второй, третий и четвертый день исследования, соответственно, 700 ± 87 мл, 680 ± 170 мл и 662 ± 96 мл. Активность АТ III в плазме у пациентов группы СЗП и концентрата АТ III не отличалась в день поступления в ОИТ ($61,00 \pm 14,53\%$ и $54,25 \pm 3,15\%$, соответственно, $p = 0,69$), в момент включения в исследование наблюдалась тенденция ($p = 0,08$) к более низкому уровню активности антитромбина в группе СЗП ($45,78 \pm 3,61\%$ по сравнению с $56,17 \pm 4,37\%$). Далее после назначения соответствующей терапии эта разница достигла статистической достоверности, причем более высокая активность АТ III в группе концентрата АТ III сохранялась в течение всего периода наблюдения (табл. 3). Изучение динамики активности АТ III внутри групп показало достоверное ее повышение в группе концентрата АТ III уже спустя 2 ч после введения концентрата с последующим сохранением достигнутого уровня активности АТ III. Повторное введение концентрата АТ III на вторые сутки потребова-

лось у 16% пациентов ($n = 2$). В группе СЗП достоверной положительной динамики активности АТ III не наблюдалось. Всем пациентам данной группы потребовалось повторное введение СЗП в течение 3 суток исследования.

Интересно, что функциональная активность АТ III сильно коррелировала с количеством тромбоцитов ($r = 0,79$, $p = 0,006$), почасовым диурезом ($r = -0,69$, $p = 0,019$). Отмечена тенденция к отрицательной корреляции между активностью АТ III и уровнем креатинина ($r = -0,6$, $p = 0,085$), количеством баллов по шкале SOFA ($r = -0,48$, $p = 0,16$), уровнем мочевины (моль/л) ($r = -0,56$, $p = 0,073$) положительной корреляции с уровнем РФМК ($r = 0,52$, $p = 0,12$), уровнем фибриногена ($r = 0,56$, $p = 0,058$). Данное наблюдение подтверждает связь между функциональной активностью АТ III и функцией органов, а также показателями гемостаза, являющимися диагностическими маркерами ДВС-синдрома.

Между группами не было обнаружено статистически достоверных различий в количестве тромбоцитов при поступлении и в начальный период наблюдения, только спустя 3 суток с момента включения в исследования количество тромбоцитов в группе концентрата АТ III было достоверно больше, чем в группе СЗП

ТАБЛИЦА 3. Динамика активности АТ III в плазме крови пациентов с ДВС-синдромом в группах концентрата АТ III и СЗП

Группы пациентов	АТ	АТ 0	АТ 2	АТ 6	АТ 24	АТ 48	АТ 72
Концентрат АТ III	54,25	56,17	71,44	69,57	71,82	74,10	74,40
p*	0,73		0,03	0,15	0,03	0,03	0,004
СЗП	61,00	45,78	53,60	47,33	49,78	53,50	54,38
p**	0,41		0,26	0,79	0,49	0,19	0,26
p	0,69	0,08	0,03	0,03	0,002	0,02	0,02

АТ — активность АТ III в плазме крови в % при поступлении. АТ 2 — активность АТ III в плазме крови в % спустя 2 ч после начала терапии.

p* — значение p, полученное в группе концентрата АТ III при сравнении активности АТ III в начальный момент времени (непосредственно перед началом терапии) с данным показателем в другие моменты времени.

p** — значение p, полученное в группе СЗП при сравнении активности АТ III в начальный момент времени (непосредственно перед началом терапии) с данным показателем в другие моменты времени.

p — значение p, полученное при сравнении между группами активности АТ III в определенные моменты времени.

($268 \pm 57 \cdot 10^9/\text{л}$ и $119 \pm 37 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $p = 0,05$). Показатели функциональной активности тромбоцитов не отличалась между группами.

Среди тестов, характеризующих систему коагуляции, достоверные различия между группами были найдены только для МНО в момент включения в исследования — показатель был достоверно выше в группе СЗП (1,49 по сравнению 1,15, $p = 0,02$). Внутри групп на фоне лечения не было отмечено достоверной динамики МНО, АЧТВ, ТВ. Динамика уровня фибриногена в группе СЗП проявлялась в повышении его концентрации, и на третьи сутки исследования отличие от исходного значения было значимым ($6,22 \pm 0,46 \text{ г/л}$ по сравнению с $4,40 \pm 0,73 \text{ г/л}$, $p = 0,053$). В группе концентрата АТ III достоверной динамики уровня фибриногена не наблюдалось. При оценке уровня D-димера статистически значимой динамики его концентрации внутри групп и достоверных различий между группами не было обнаружено. Следует отметить, что исходное состояние сис-

темы фибринолиза характеризовалось значимым угнетением эуглобинового лизиса в обеих группах. В группе концентрата АТ III наблюдалась положительная динамика в виде тенденции к восстановлению фибринолитической активности (в момент включения в исследование — 112 с, спустя 2 суток — 88 с, $p = 0,13$). Напротив, в группе СЗП обнаружена тенденция к дальнейшему подавлению фибринолитической активности (в момент включения в исследование — 114 с, спустя 3 суток — 143 с, $p = 0,19$). Так, на 3-е и 4-е сутки исследования разница в активности фибринолиза между группами была статистически достоверной ($p = 0,03$) (табл. 4).

Гемокоагуляционные нарушения напрямую коррелировали с нарушениями метаболизма и органной дисфункцией. Так, показатель эуглобулинового лизиса сильно коррелировал с уровнем креатинина ($r = 0,75$, $p = 0,031$), парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO_2) ($r = -0,76$, $p = 0,011$). Кроме того, выявлена тенденция к корреляции между

ТАБЛИЦА 4. Динамика фибринолитической активности в группах концентрата АТ III и СЗП

Группы	Фибринолиз 0	Фибринолиз 24	Фибринолиз 48	Фибринолиз 72
Концентрат АТ III	112	113	88	91
СЗП	114	120	121	143
p	0,88	0,63	0,03	0,03

Фибринолиз 0 — активность фибринолиза в секундах в начальный момент времени.

P — значение p, полученное при сравнении между группами активности фибринолиза в определенные моменты времени.

фибринолитической активностью и кислородным индексом ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ($r = -0,45$, $p = 0,19$), уровнем АСТ Ед/л ($r = -0,68$, $p = 0,14$) и АЛТ Ед/л ($r = -0,71$, $p = 0,11$) и диурезом (кг/мл/ч) ($r = -0,6$, $p = 0,068$). Этим объясняется сходная динамика показателей функционального состояния органов. Так, при исследовании показателя дыхательной функции – кислородного индекса была выявлена его отрицательная динамика в группе СЗП, что проявлялось в снижении кислородного индекса. И хотя данная динамика внутри группы не была статистически достоверна, разница в кислородном индексе между группами к 3-м суткам исследования достигла статистической значимости ($p = 0,05$) (табл. 5).

Исходные проявления синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) не отличались в группах пациентов с ДВС-синдромом. Тем не менее в группе концентрата АТ III количество

баллов по шкале ССВО снижалось, и на третий-четвертый день исследования разница между группами в данном показателе была статистически достоверной. Оценка пациентов по шкале ДВС JAAM перед началом лечения в начальный момент исследования показала статистическую эквивалентность групп (5,9 и 5,6, $p = 0,77$), а спустя 3 суток оценка по шкале ДВС JAAM в группе пациентов, получавших СЗП, была достоверно выше, чем в группе концентрата АТ III (7,3 и 4,1, соответственно, $p = 0,02$). Ни в одной из групп не наблюдались клинически значимые геморрагические осложнения. У 2 пациентов из группы СЗП и 3 больных группы концентрата АТ III отмечалась кровотоочивость слизистых. Данный клинический симптом может быть связан как с проводимой терапией, так и быть проявлением ДВС.

По нашим данным, снижение активности АТ III ниже нормальных значений обладает до-

ТАБЛИЦА 5. Динамика кислородного индекса в группах концентрата АТ III и СЗП

Группы	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 0	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 24	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 48	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 72
АТ III	364	359	351	364	341
СЗП	324	306	236	266	229
P	0,46	0,46	0,076	0,05	0,06

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — кислородный индекс (мм рт. ст.) при поступлении.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 0 — кислородный индекс в начальный момент времени. P — значение p, полученное при сравнении между группами кислородного индекса в определенные моменты времени.

ТАБЛИЦА 6. Чувствительность и специфичность дефицита активности антитромбина III в отношении присутствия ДВС-синдрома у пациентов с ССВО (Непорада Е.Л., Воробьева Н.А., 200)

Активность АТ III (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
≤ 80	81	26
≤ 50	36	85
≤ 35	3	96

статочной высокой чувствительностью и низкой специфичностью в отношении присутствия ДВС-синдрома, в то время как выраженное снижение активности АТ III ниже 50% обладает чувствительностью 36% и специфичностью 85% (табл. 6).

ВЫВОДЫ

Терапия концентратом АТ III в реальной клинической практике сопровождалась положительной динамикой основных показателей: статистически достоверный рост активности АТ III в плазме крови, постепенная активация фибринолитической активности с нормализацией на третьи сутки и тенденция к снижению баллов по шкалам ССВО, ДВС JAAM. В группе СЗП не наблюдалось достоверной динамики уровня АТ III, фибринолитической активности, и наблюдалась тенденция к увеличению баллов по шкале ДВС JAAM и ухудшению показателя газообмена.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай использования концентрата антитромбина III при остром ДВС-синдроме на фоне наследственной тромбофилии, осложненной острым мезентериальным тромбозом.

Пациентка Д., 43 г., номер истории болезни 1847, поступила в ОРИТ с диагнозом *острый мезентериальный тромбоз*. Из анамнеза известно, что пациентка страдает мультифокальным атеротромбозом с поражением коронарных, мозговых и почечных сосудов, в связи с чем месяц назад ей была выполнена операция

аортокоронарного шунтирования. Через месяц после хирургической реваскуляризации миокарда, в виду наличия клиники острого тромбоза сосудов кишечника, проведена срочная лапаротомия с резекцией 80 см тонкого кишечника по поводу некроза стенки кишки. В раннем послеоперационном периоде была назначена антикоагулянтная терапия с использованием нефракционированного гепарина 1000 ЕД/ч в виде постоянной инфузии. Через 8 ч введения гепарина было отмечено стойкое снижение активности антитромбина III до 46%, при этом снижение активности АТ III сопровождалось углублением признаков тромбинемии, эндогенной интоксикации. Несмотря на трансфузии донорской СЗП, гепарина, сохранялись выраженные признаки гиперкоагуляции (анти-тромбин III 53%, Д-димеры 6,45 нг/л, РФМК 28 мг/100 мл, АЧТВ 28 сек, МНО 0,8) и пареза кишечника ввиду чего в качестве основного антикоагулянта был использован низкомолекулярный гепарин — надропарин в дозе 0,6 мл два раза в сутки. В связи с выраженными признаками перегрузки правых отделов сердца с целью коррекции дефицита антитромбина III была проведена инфузия концентрата антитромбина III в дозе 1000 ЕД.

На фоне данной схемы оптимизации антикоагулянтной терапии удалось стойко стабилизировать показатели системы гемостаза (активность антитромбина III достигла 112%, Д-димеры снизились до 1,65 нг/л, уровень РФМК снизился до 14 мг/100 мл, АЧТВ 46 сек, МНО 1,2), что клинически сопровождалось улучшением в

виде появления перистальтики кишечника, уменьшения признаков эндогенной токсемии и разрешения тканевой гипоксии.

На фоне комплексной терапии ПОН, нарушений в системе гемостаза состояние пациентки стабилизировалось, и она была переведена в хирургическое отделение (активность АТ III составила 124%). При генетическом исследова-

нии выявлено носительство полиморфизма в гене фибриногена (G/A 455) и тромбоцитов (HRA-1 — A2A2), что свидетельствовало о наследственно-детерминированном нарушении системы гемостаза. Через полтора месяца пациентка была выписана на продленной анти-тромботической терапии варфарином.



ИСТОЧНИКИ

1. Воробьева Н.А. ДВС-синдром — что нового в старой проблеме? Архангельск: Сев. гос. мед. ун-т, 2006. 180 с.
2. Воробьева Н.А. ДВС-синдром в реальной клинической практике. Архангельск: Сев. гос. мед. ун-т, 2015. 232 с.
3. Levi M, Ten Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341: 586-592.
4. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. *Materia Medica*, 1997, 1(13): 5-14.
5. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома. *Вестн. интен-сив. Терапии*, 1992, 1: 6-11.
6. Баркаган. З.С. Геморрагические заболевания и син-дромы. М.: Медицина, 1988. 527 с.
7. Abildgaard U. Antithrombin III. *Haematologia*, 1984, 17(1): 77-79.
8. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasaki K, Madoiwa S, Wada H, DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis: proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thrombosis Journal*, 2016, 14: 42.
9. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алго-ритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб: Формат, 2006, 208 с.
10. Akkawat B, Rojnuckarin P. Protein S deficiency is com-mon in a healthy Thai population. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2005, 88(suppl. 4): 249-254.
11. Maclean PS, Tait. RC Hereditary and acquired antithrombin deficiency; epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*, 2007, 67(10): 1429-1440.
12. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН, 2000. 362 с.
13. Takeda K, Yumaushi H. Effects of plasma exchange of acute pancreatitis. 31 St. Congress Intern. Soc. Surgery. Paris, 1985. P. 643.
14. Vinazzer H. Clinical use antithrombin III concentrates. *Vox Sand*, 1987, 53(4): 193-198.
15. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1989, 15: 347-352.
16. Edmunds T, Van Patten S.M., Pollock J. Transgenically pro-duced human antithrombin: structural and functional comparison to human plasma-derived antithrombin. *Blood*, 1998, 91(12): 4561-4571.
17. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagno-sis and treatment. *BMJ*, 1996, 312(7032): 683-687.
18. MacLennan S, Williamson L.M. Risks of fresh frozen plas-ma and platelets. *J Trauma*, 2006, 60(suppl. 6): 46-50.
19. Баркаган З.С., Макаров В.А., Лычев В.Г. Новые методы лабораторной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома): Ме-тод. Рекомендации. М., 1989. 23 с.
20. Бышевский А.М., Терснев О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. 383 с.
21. Salvesen G, Pizzo SV. Proteinase inhibitors: -macroglobins, serpins, and kunitins. *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia, 1994: 241-258.
22. Vorob'eva N, Neporada E, Turundaevskaia O, Mel'nikova G. Place of antithrombin III concentrate in the intensive care of disseminated intravascular coagulation. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2007, 2: 42-4. [PUBMED: 17563999]
23. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Myller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 2: CD005370. DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3.
24. Neporada E, Vorob'eva N, Nedashkovsky E. Antithrombin III deficiency correction in patients with disseminated intravascular coagulation. *Obshaya Reanimatologia*, 2008, 5: 49-54.
25. Neporada E, Turundayevskaya O, Vorob'eva N. Antithrombin III concentrate in comparison with FFP in patients with disseminated intravascular coagulation. *Human Ecology*, 2008, 7: 47-51.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ. НА ЧТО ОПЕРЕТЬСЯ В РЕШЕНИИ?

Н.В. ЛОМАКИН¹, к.м.н., **А.Б. СУМАРКОВ**², к.м.н., **Ю.В. ДОЦЕНКО**², к.м.н.,
И.А. УЧИТЕЛЬ², к.м.н., **Л.И. БУРЯЧКОВСКАЯ**², д.м.н.

¹ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России

Опыт применения антиагрегантной терапии указывает на существенную разницу в реакции больных на антиагреганты, вызывающую различия в выраженности эффекта терапии по влиянию на исходы заболевания. Обсуждены проблемы индивидуального подхода в антиагрегантной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиагреганты, мониторингирование высокой остаточной реактивности тромбоцитов, клопидогрел, прасутрел, тикагрелор

INDIVIDUAL APPROACH TO PATIENTS WITH INDICATION FOR ANTIPLATELET THERAPY. WHAT TO RELY ON IN CHOOSING THE THERAPY?

N.V. LOMAKIN¹, PhD in medicine, **A.B. SUMAROKOV**², PhD in medicine, **Yu.V. DOTSENKO**²,
PhD in medicine, **I.A. UCHITEL**², PhD in medicine, **L.I. BURYACHKOVSKAYA**², MD

¹ Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation

² National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Use of antiplatelet therapy in the world indicates real difference in individual drug effect between patients, including the effect on prognosis. Problems of personification of individual approach, concerning antiplatelet therapy, are discussed.

KEYWORDS: antiplatelet drugs, high — on — treatment platelet reactivity monitoring, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

Накопленный опыт применения антиагрегантной терапии у больных ИБС позволил сформулировать некоторые крайние положения лечения препаратами данного ряда. Во-первых, антиагреганты, безусловно, нужны и полезны при лечении ИБС.

Прежде всего, это четко видно у больных ОКС и после имплантации коронарного стента, где их широкое внедрение позволило значительно улучшить исходы болезни. Во-вторых, назначая антиагрегант или комбинацию препаратов этого класса, врач должен предви-

деть возможности как чрезмерной выраженности антитромботического эффекта, так и недостаточной степени его эффекта, несмотря на регулярный прием и адекватные дозы препарата; последнее явление получило название «резистентность к антиагреганту». Оба отклонения могут привести к серьезным клиническим осложнениям — к кровотечению или, наоборот, к тромбозу. В недостаточном эффекте препарата могут быть виноваты и генетически обусловленные нарушения метаболизма отдельных препаратов на уровне цитохромов

печени. В-третьих, большую опасность при недавней клинической остроте в состоянии больного вносят внезапные для его организма изменения медикаментозного режима, прежде всего незапланированное прекращение лечения антиагрегантными препаратами. Четвертое, на врача, впервые назначающего больному лечение антиагрегантами, ложится большая ответственность: надо убедиться в отсутствии потенциальных источников кровоточивости. Особенно опасны возникающие на фоне двойной антитромбоцитарной терапии желудочно-кишечные кровотечения, свежее кровоизлияние в мозг. Наконец, от антиагрегантных средств нельзя требовать многого в тех ситуациях, когда они по своей фармакологической сути не могут решить патофизиологическую проблему, например, они не могут заменить оральные антикоагулянты для предотвращения тромбообразования у больных, страдающих фибрилляцией предсердий. Эти пять принципов лежат в основе применения антиагрегантов в современной терапии больных атеротромбозом.

Непосредственный эффект антиагрегантов не ощущается больным, он чаще всего скрыт и от лечащего врача, об эффективности лечения приходится судить по статистике осложнений и исходов болезни. О пользе препарата судят по данным больших многоцентровых исследований. Врачи вынужденно переходят на принцип лечения по схемам, при котором реакция системы гемостаза конкретного больного на лекарственное вмешательство отходит на второй план или может не приниматься в расчет и не рассматриваться.

Исследователи, занимающиеся клиническим изучением антиагрегантов, уже очень скоро выявили различия в эффекте препаратов у разных больных, основываясь на лабораторном определении агрегационных характеристик тромбоцитов больного. В настоящее время по-

явилось значительное количество методик, отражающих процесс агрегации тромбоцитов (АТ). Наибольшее распространение получили следующие несколько методов: 1. Классическим методом исследования АТ является оптическая (световая) агрегатометрия, предложенная в 1962 г. G.V. Born и N. O'Brien [1]. Метод применим для диагностики различной патологии тромбоцитов, оценки результатов лечения антиагрегантами и риска кровотечения. К достоинствам методики относится оценка динамики процесса, количественная шкала результатов, возможность использования различных агонистов. 2. VerifyNow system — методика использовалась в ряде крупных исследований. Ее основные достоинства заключаются в скорости выполнения теста, количественной шкале результатов, простоте их интерпретации, минимизации этапа преаналитики. Метод может быть применен как прикроватный тест. Имеется возможность раздельного анализа активности пуриновых (P2Y₁₂) рецепторов и рецепторов к тромбоксану. 3. Импедансная агрегатометрия (Multiplate ADP test) — методика применима к оценке результатов лечения и риска кровотечения, отсутствует ручная преаналитика, имеется количественная шкала результатов; может использоваться как прикроватный тест. Основными качествами, благодаря которым эти методы вошли в число лидирующих — возможность прикроватного проведения исследования АТ с быстрым получением результата, возможность количественной оценки результатов, отсутствие этапа преаналитики (кроме оптического метода). Таким образом, в настоящее время сохраняется интерес к возможности оценки эффекта антиагрегантов достаточным числом лабораторных методов [2].

Наиболее изученная комбинация антиагрегантов из числа используемых в кардиологии — это ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. Последний имеет достаточно большую

вариабельность фармакодинамического эффекта. Исследования функциональной активности тромбоцитов выявили наличие у значительного числа больных ИБС, особенно в случае ОКС, даже после приема комбинации антиагрегантов (чаще всего — ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, так называемая «двойная антиагрегантная терапия», ДАТ), повышенной агрегационной активности, что в литературе получило название «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ). Наблюдение за больными с ВОРТ показало, что этот признак имеет неблагоприятное прогностическое значение (*табл.*) [3—14]. ВОРТ может рассматриваться как модифицируемый фактор риска ИБС с неблагоприятным прогностическим значением. Так почему же индивидуализация антиагрегантной терапии испытывает сложности развития?

Одна из причин такого положения дел состоит в том, что «схемное решение вопроса», не требующее дополнительных усилий от врача и больного, все же неплохо срабатывает у многих больных, особенно находящихся в стабильном состоянии. Больные с резистентностью, которым может угрожать тромбоз на фоне приема антиагрегантов, или больные с исходно низкими значениями агрегации тромбоцитов, что представляет угрозу кровотечения, составляют менее трети от числа всех лиц, нуждающихся в интенсивной антитромботической терапии. Большие геморрагические осложнения возникают у относительно малого числа больных. Отсутствие опоры на симптоматику при наблюдении за больными, получающими такие препараты, в отсутствии осложнений терапии невольно снижает внимание врача по отношению к оценке фармакодинамического эффекта, который может оцениваться с помощью различных методик исследования АТ. Вероятность осложнений при лечении антиагрегантами представляется

отсроченной по отношению ко дню коронарного вмешательства, так как они могут возникать спустя недели или даже месяцы после госпитализации. На практике нередко возникающие проблемы списываются на естественное течение заболевания. В контролируемых клинических исследованиях эта проблема решается за счет применения жестких конечных точек. Наличие на вооружении лабораторного звена возможности использования нескольких диагностических методов с различной разрешающей способностью и разными шкалами показателей, также не способствует концентрации врачей на исследованиях в рамках этой проблемы. Неясная ситуация с эффективностью клопидогрела при ОКС способствовала росту интереса к препаратам с априори более надежной, чем у комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, вероятностью обеспечения антиагрегантного эффекта, например, к комбинации АСК и тикагрелора. Сложность биологической природы тромбоцитов, наличие богатой сети рецепторов на поверхности клеточной мембраны, участие разных рецепторов в обеспечении итогового результата процесса гемостаза, обуславливают во многих случаях сложность трактовки клинической картины и лабораторных данных. Все это является побудительной причиной к дальнейшему поиску решений по индивидуализации антиагрегантной терапии.

Показания к проведению тестирования функциональной реактивности тромбоцитов в клинической практике — каковы они? Сегодня очевидно, что нет необходимости проводить тест всем больным стабильной ИБС, получающим антиагреганты, или больным ОКС, не получающим двойную антитромбоцитарную терапию. Однако ряд проблем, возникающих при лечении, делает исследование функциональной активности тромбоцитов не только желательным, но и, безусловно, полезным.

ТАБЛИЦА. Исследования, свидетельствующие о неблагоприятном прогностическом значении ВОРТ, выявленной с помощью тестов оценки функциональной активности тромбоцитов (группа ВОРТ против группы с нормальными и низкими значениями)*

№	Автор, год, ссылка	Название исследования	Дизайн и число больных	Методика оценки агрегации	Индивидуализация терапии	Конечные точки	Различия между группами (ВОРТ против нормальной/низкой)	Статистич. различия
1	Wang X. 2011 [3]	-	ОРКИ n = 150/156	VASP	проводилась	Смерть от ССЗ, ТС, ПОКС, реваскул.	9,3% vs 20,4%	p = 0,001
2	Bonello L. 2008 [4]	-	МРКИ n = 215/214	VASP	проводилась	ТС	0,5% vs 4,2%	p<0,001
3	Valgimigli G. 2009 [5]	3T/2R	МРКИ n = 132/131	VerifyNow	добавление тирофибана при резистентности к клопидогрелу	ранний (48ч) ИМ	20,4% vs 35,1%	p = 0,009
4	Ari H. 2011 [6]	EFFICIENT	МРКИ n = 47/47	VerifyNow	две группы с ВОРТ	смерть от ССЗ, ТС, реваскул	-	p = 0,019
5	Stone G. 2013 [7]	ADAPT-DES	МРКИ n = 8583	VerifyNow	не проводилась	смерть от ССЗ, ИМ, ТС	ОР = 2,49 для ТС при ВОРТ к клопидогрелу	p = 0,001
6	Christ G. 2014 [8]	IDEAL-PCI	Одноцентр. регистр. n = 1008	Multiplate	проводилась	ТС в срок до 1 мес.	нет, в случае ТС в группе индивидуализированного лечения	НД
7	Breet N. 2010 [9]	-	Одноцентр. наблюдат. n = 1089	Сравнение 6 методов	не проводилась	смерть от ССЗ	12—13% vs 6%	p < 0,001
8	Mangio-capra F. 2012 [10]	ARMYDA — RROVE	Одноцентр. наблюдат. n = 732	VerifyNow	не проводилась	Ишемич. события/кровоотеч. за 1 месяц наблюдения	15,4% vs 7,8%	p<0,005
9	Parodi G. 2011 [11]	-	Одноцентр. наблюдат. n = 1789	световая оптическая	проводилась	смерть от ССЗ, ОИМ, реваск.	15% ВОРТ vs 9% при НОРТ	p = 0,003
10	Aradi D. 2014 [12]	Pecs Registry	Одноцентр. наблюдат. n = 741	Multiplate	проводилась	смерть, ТС, нефат. ИМ, нефат. инсульт	ОР = 1,9 на фоне прасургрела vs случаи резистентности к клопидогрелу	p = 0,01

ТАБЛИЦА (ОКОНЧАНИЕ). Исследования, свидетельствующие о неблагоприятном прогностическом значении ВОРТ, выявленной с помощью тестов оценки функциональной активности тромбоцитов (группа ВОРТ против группы с нормальными и низкими значениями)*

№	Автор, год, ссылка	Название исследования	Дизайн и число больных	Методика оценки агрегации	Индивидуализация терапии	Конечные точки	Различия между группами (ВОРТ против нормальной/низкой)	Статистич. различия
11	Aradi D. 2015 [13]	метаанализ	n = 20189	VerifyNow Multiplate	-	ТС	ОР = 2,73 для ТС при ВОРТ на клопидогреле; ОР = 1,74 для риска кровотеч. при НОРТ	P<0,00001 P<0,00001

Примечание. ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, определяемая на фоне дезагрегантной терапии; НОРТ — низкая остаточная реактивность тромбоцитов; ТС — тромбоз стента; ОР — отношение рисков; ОРКИ — одноцентровое рандомизированное клиническое исследование; МРКИ — многоцентровое рандомизированное клиническое исследование; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

* Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Бурычкова Л.И. Индивидуализация антитромбоцитарной терапии в эпоху клинических стандартов // Кремлевская медицина. 2015. № 3. С. 151—158.

Исследование АТ может быть рекомендовано пациентам в следующих клинических ситуациях [15]:

1. Высокий риск тромботических осложнений (тромбоз стента в анамнезе, состояние после перенесенного множественного стентирования, при поражении ствола левой коронарной артерии, с поражением единственного сосуда, кровоснабжающего миокард), или состоявшееся атеротромботическое осложнение (повторный ОКС, некардиоэмболический инсульт, эпизоды острой ишемии нижних конечностей), особенно в ранние сроки после имплантации эндопротеза; при ОКС и высоком риске (>140 баллов шкалы GRACE) может быть дополнительно рассмотрено определение агрегации тромбоцитов [15].

2. При высоком риске развития или уже состоявшихся геморрагических осложнениях на фоне ДАТ.

3. При подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТ (в том числе, вклю-

чая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к данному препарату).

4. Для подтверждения подозрений о низкой приверженности выполнения пациентом назначений врача (non-complains).

5. При подготовке больного, получающего двойную антитромбоцитраную терапию к проведению АКШ или другого, в том числе некардиального, большого оперативного вмешательства.

6. При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела, смена препарата одного производителя на другого, при переводе с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел или обратно для подтверждения эффекта замены препарата.

7. При подозрении на неэффективность после назначения воспроизведенного препарата (дженерика).

Казалось бы четко сформулированные показания! Однако, несмотря на несколько за-

конченных масштабных исследований, вопрос остается предметом дискуссии.

Существует немало противников использования лабораторной оценки эффективности антиагрегантной терапии. В качестве решающего аргумента, противниками проведения оценки функциональной активности тромбоцитов в настоящее время выдвигаются результаты многоцентрового исследования ANTARC-TIC [16], в котором наблюдали группу больных ($n = 887$, возраст старше 74 лет), перенесших острый инфаркт миокарда и которым была выполнена имплантация коронарного стента. Всем больным назначался прасутрел в дозе 5 мг и низкие дозы аспирина, причем в основной группе проводилась оценка функциональной активности тромбоцитов, а в контрольной нет. В дальнейшем в активной группе по результатам мониторингирования функции тромбоцитов больным с выявленной ВОРТ дозу антиагреганта повышали вдвое, а в случае установленной низкой активности тромбоцитов на фоне 5 мг прасутрела больной переводился на прием клопидогрела. Для оценки эффекта антиагрегантов использовалось исследование функциональной активности тромбоцитов на приборе VerifyNow. Кривые годичной выживаемости и частоты кровотечений в группе больных, где использовались тесты для определения активности и у больных из группы, не подлежавших такой оценке, оказались практически идентичными. Однако при анализе исследования обращает внимание тот факт, что в контрольной группе прасутрел принимали 94% больных, а в группе мониторингирования эффекта — всего только 59%. Клопидогрел в контрольной группе принимало 4% больных, а в группе мониторингирования — в 10 (!) раз больше — 39%. На эти различия обратил внимание в комментариях D. Sibbing [17]. Известно, что клопидогрел является менее активным антиагрегантом, чем прасутрел. Следовательно, в

группе с мониторингированием тромбоцитарной функции у значительной части больных был применен менее активный лекарственный режим антиагрегантной терапии. Наоборот, в группе контроля, где не использовалась оценка эффекта с помощью функционального теста, лекарственная терапия была более активной и экономически более дорогой. Другие опубликованные исследования (GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC), на основании которых критикуется использование оценки функционального состояния тромбоцитов, также оказались несвободны от методических изъянов. К ним относятся формирование массива обследованных из максимально однородных по сердечно-сосудистому риску групп лиц и применение наиболее эффективных препаратов. Дискуссия по этому вопросу продолжается [18, 19]. Некоторые авторы предлагают для выявления больных высокого риска применять комбинацию клинических, фармакодинамических (функциональная активность тромбоцитов) и генетических параметров (полиморфизм генов, кодирующих синтез белков на цитохромах) [19]. Очевидно, что игнорировать функциональный подход в проблеме персонификации антиагрегантной терапии сегодня уже нельзя. Ожидается, что ответы на часть еще нерешенных вопросов можно будет получить после получения результатов исследований PLATFORM Trial, TROPICAL ACS, в которых у больных ОКС будет исследоваться прогноз с учетом реакции больного на антиагрегантную терапию. Результаты многих больших исследований во многом зависимы от соотношения больных, включенных в исследование, обладающих высоким и низким риском неблагоприятного прогноза. Очевидно, что наиболее целесообразно применять его у лиц, относящихся к категории высокого риска. Применение подхода с функциональной оценкой активности тромбоцитов в исследованиях со значи-

тельным числом лиц с низким риском неблагоприятных событий, которые, возможно, даже не нуждаются в интенсивной антиагрегантной терапии, формирует представление о низкой значимости выявления ВОРТ.

Тестирование показано в случаях тромбоза стента в анамнезе, при высоком риске развития кровотечений, при подозрении на резистентность к компонентам терапии, при необходимости проведения АКШ, подозрении на низкую приверженность лечению [20]. Эксперты Американского общества торакальных хирургов (2012), а также Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (2014) считают обоснованным тестирование тромбоцитов больным, принимающим ДАТ, которым необходимо оперативное (в том числе некардиальное) вмешательство [21, 22].

В связи с имеющимися данными о значимой вариабельности содержания активного вещества в отдельных дженериках клопидогрела, тестирование на фоне их приема также может быть показано при подозрении на «случай резистентности».

На сегодняшний день в разных странах создаются национальные рекомендации лабораторного тестирования активности тромбоцитов в клинической практике, которые с учетом региональных особенностей могут расширять показания для проведения теста.

Так, согласно рекомендациям китайских экспертов, опубликованных в 2015 г., нет необходимости в рутинном мониторинговании ответа на аспирин, когда он принимается в качестве компонента ДАТ [23]. В этом случае не рекомендуется и повышение дозы >100 мг/день, даже если резистентность к нему была подтверждена. В то же время тестирование ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов у больных, подвергшихся ЧКВ, следует проводить у лиц с высоким риском тромбоза и сопутствующими

заболеваниями. При этом, выбор препарата между клопидогрелом или тикагрелором для лечения больных ОКС с эндоваскулярным вмешательством рекомендовано проводить, взвешивая риски тромбоза и кровотечений. Так, в случае высокого риска тромбоза стента, выявленного на основании клинических данных, тестирования реактивности тромбоцитов или генотипирования, предпочтение рекомендовано отдавать тикагрелору. Вместе с этим при высоком риске кровотечений рекомендовано назначить клопидогрел [23].

Возможность коррекции ВОРТ и связанного с ней риска острого тромбоза стента и инфаркта миокарда с помощью антитромбоцитарной терапии получило значительное количество подтверждений. Оценка функциональной реактивности тромбоцитов в этом случае служит главным инструментом. Реальная клиническая потребность в применении тестирования функциональной активности тромбоцитов сосредоточена главным образом в кардиологии и кардиохирургии. В настоящее время в отечественной медицине повышаются требования к качеству оказываемой помощи, обеспечению долговременного эффекта терапии.

По мнению экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014), определение остаточной реактивности тромбоцитов показано пациентам, принимающим ДАТ и имеющим высокий риск тромбоза стента [24]. К ним относятся пациенты, которые подверглись множественному стентированию, уже перенесли тромбоз стента, имеют поражение ствола левой коронарной артерии, поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард.

При подготовке к операции АКШ или другим крупным вмешательствам с искусственным кровообращением, тестирование может быть применимо для оценки периоперационного риска тромбоза и кровотечения, выбора

дня операции в связи с частичной отменой антиагрегантов, перед проведением экстренных экстракардиальных операций больным, получающим ДАТ, в гематологии для диагностики дисфункции тромбоцитов, приводящей к кровоточивости, в трансфузиологии, в нейрохирургии при имплантации стентов [26]. В связи с ростом числа больных, получающих антиагрегантную терапию, понятно повышение интереса к проблеме со стороны специалистов-травматологов.

Особенно важным представляется внедрение оценки состояния тромбоцитов в связи с появлением новых препаратов, обладающих более мощным антитромбоцитарным действием, грозящим кровоточивостью, особенно у лиц с предрасположенностью к ней из-за исходно низкой активности тромбоцитов.

Возможно, целесообразно оценивать реактивность тромбоцитов у больных стабильной ИБС при постановке вопроса об отмене ДАТ, а также для обоснования продолжения длительного приема препаратов. Тестирование тромбоцитов может выполняться в виде разового

исследования, но его значимость и прогностические возможности значительно повышаются при анализе в динамике.

Не исключено, что в будущем круг показаний к тестированию функциональной активности тромбоцитов может расшириться. Так, например, в онкологии и травматологии при оперативном лечении больных, получающих антиагреганты [26]. Требуются дополнительные целенаправленные проспективные исследования в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется значительное число подтверждений, что ВОРТ является самостоятельным значимым фактором повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как низкая реактивность тромбоцитов ассоциируется с риском развития кровотечения, что является основанием для более широкого использования тестов оценки функциональной активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 1962, 194: 927-929.
2. Orme R, Judge HM, Storey R. Monitoring Antiplatelet Therapy. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3): 311-319.
3. Wang X, Zhang D, Zhong S, Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol*, 2011, 34(5): 332-338.
4. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, Com O, Argues S, Burignat-Bonello C, Giacomoni M, Bonello R, Collet F, Rossi P, Barragan P, Dignat-George F, Paganelli F. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*, 2009, 103(1): 5-10.
5. Valgimigli M, Campo M, de Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, Angiolillo D, Sabate M, Hamon M, Repetto A, Colangelo S, Brungaletta S, Parinello G, Percolo G, Ferrari R. Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel (3T/2R) Investigators. *Circulation*, 2009, 119(5): 3215-3222.
6. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, Ari S, Kosa V, Bozat T. The Effect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol*, 2012, 157(3): 374-380.
7. Stone G, Witzencbichler B, Weise G, Rinaldi MJ, Neumann F, Metzger D, Henry T, Cox D, Duffy P, Mazzaferri E, Gurbel P, Xu K, Parise H, Kirkane A, Brody B, Mehran R, Stuckey TD, 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.
8. Christ G, Siller-Matula J, Francesconi M, Deschant C, Podczeczek-Schweighofer A. Open individualizing dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*, 2014, 4: e005781.
9. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttorp M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762.
10. Mangiacapra F, Patti F, Barbato F, Peace A, Ricottini E, Vizzi V, Gatto L, D'Ambrosio A, De Bruyne B, Di Sciascio A. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC: cardiovascular interventions*, 2012, 5(3): 281-289.
11. Parodi G et al. High residual platelet activity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*, 2011, 306(11): 1215-1223.
12. Aradi D, Torrayos A, Pintor T, Vorobcsuk A, KЧnyi A, FalukЪzy J, ... & KomЧcsi A. 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, 11: 1061-1070.
13. Aradi D, Collet JP, Mair J, Plebani M, Merkely B, Jaffe A, ... & Mueller C. Platelet function testing in acute cardiac care—is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding. *Thromb Haemost*, 2015, 113(2): 221-230.
14. Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И. Индивидуализация антитромбоцитарной терапии в эпоху клинических стандартов. *Кремлевская медицина*, 2015, 3: 151-158.
15. Междисциплинарный Совет Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной Ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(6): 679-687.
16. Cayla G, Guiset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, ... & Montalescot J. For the ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded — endpoint, randomized controlled superiority trial. *Lancet*, 2016, 388: 2015-2022.
17. Sibbing D, Massberg S. Antiplatelet strategies in elderly people: still a long way to go. *Lancet*, 2016, 388(10055): 1962-1964.
18. Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Medications. *Seminars Thromb Hemost*, 2016, 42(3): 306-320.
19. Messas N, Tanguay J-F, Lordkipanidze M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patient treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J Thoracic Disease*, 2017, 3(2).
20. Aradi D, Storey RE, Komosci A. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, 35: 209-215.
21. Ferraris V, Saha S, Oestreich J. Update to The Society of Thoracic Surgeons Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94: 1761-1781.
22. Kristensen S. ECS/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*, 2014, 35(35): 2383-431.
23. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association et al. Chinese expert recommendation on monitoring and management of variability in responsiveness to antiplatelet therapy. *Eur Heart J. Suppl.*, 2015, 17(Suppl B): B5-B12.
24. Windecker S, Kolh P, Alfonso S, Windecker S, Kolh P, Filliatos G, Hamm C, ... & ECS/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
25. Oran I, Cinar C, Bozkaya H, Korkmaz M. Tailoring platelet inhibition according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of thrombotic complications after intracranial flow-diverting stent implantation. *J Neurointervent Surgery*, 2014, C. neurintsurg-011023.
26. Fitchett D, Mazer C, Eikelboom J, Verma S. Antiplatelet therapy and cardiac surgery: Review of recent evidence and clinical implications. *Canadian J Cardiol*, 2013, 29(9): 1042-1047.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

А.Л. КОМАРОВ, д.м.н.,

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава России

Представлен клинический разбор больного с рецидивирующими венозными тромбоэмболическими осложнениями. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбора лечебной тактики у больных с данной патологией. Большое внимание уделено вопросам антикоагулянтного лечения, неадекватность или отказ от которого приводит к развитию тяжелых, трудноустраняемых последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, антикоагулянтное лечение

CLINICAL DISCUSSION OF A PATIENT WITH RECURRENT VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

A.L. KOMAROV, MD, Myasnikov Clinical Cardiology Institute National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

The article presents a clinical discussion of the patient with recurrent venous thromboembolic complications. It also provides recommendations on modern principles of diagnostics, choice of medical tactics in patients with this pathology. Much attention is paid to the issues of anticoagulant treatment, which inadequacy or failure results in the development of severe, difficultly treatable complications.

KEYWORDS: venous thromboembolic complications, pulmonary embolism, anticoagulant treatment

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются одной из наиболее актуальных медицинских проблем, что связано с высокой частотой встречаемости и потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. Так, по данным крупного исследования VITAE, заболеваемость ВТЭО в развитых странах Европы составляет около 95 случаев на 100 000 человек, а смертность, обусловленная данной патологией, превышает

300 000 случаев в год [1]. Хорошо известна высокая частота рецидивирования ВТЭО. В реальной клинической практике рецидивы возникают у 6—8% больных в течение 3—6 месяцев от начала заболевания, а за десять лет наблюдения накопительная частота повторных ВТЭО достигает 30% [2—3].

Патогенез заболевания определяет абсолютные показания к антикоагулянтной терапии, назначение которой способно снизить частоту рецидивов тромбоэмболий, в т. ч. фатальных, а также предотвратить инвалидиза-

цию, обусловленную формированием посттромбофлебитической болезни вен нижних конечностей и/или хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии [4–6]. Обратной стороной медали является увеличение числа крупных кровотечений. В этом отношении наиболее опасен старт лечения, что связано с назначением более высоких дозировок и/или сменой антикоагулянтного препарата, а также с проявлением скрытых источников кровопотери, среди которых лидирующее место занимает желудочно-кишечный тракт. Показано, что в течение первых трех месяцев серьезные геморрагические осложнения развиваются в среднем у каждого десятого пациента, имеющего дополнительные факторы риска, такие как пожилой возраст, нарушение функции печени/почек, онкологическая патология, прием антитромбоцитарных препаратов, анемия и т. д. [4]. Считается, что продленная антикоагуляция, назначаемая по прошествии острого эпизода (с целью вторичной профилактики рецидивов ВТЭО), сопряжена с меньшей вероятностью развития кровотечений. Тем не менее у больных с сопутствующей патологией, определяющей высокий геморрагический риск (*см. выше*), абсолютный прирост данных осложнений на фоне лечения превышает 4% в год [4].

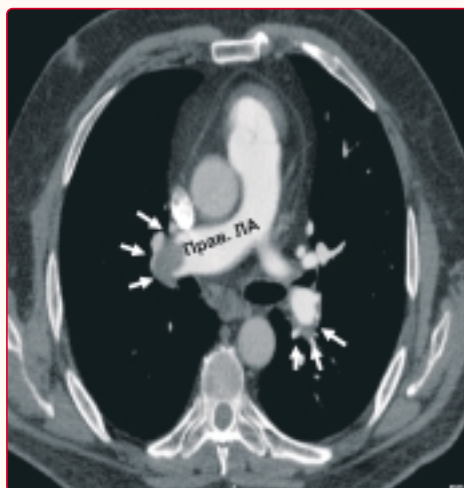
В настоящем клиническом разборе обсуждаются современные подходы, позволяющие добиться улучшения результатов раннего лечения, совершенствования вторичной профилактики ВТЭО и снижения риска развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

Больной К., 61 год, госпитализирован в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в сентябре 2012 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба в медленном темпе на дистанцию до 50 м). Считает себя больным с июля 2012 г., когда без видимых причин стали беспокоить боли и оте-

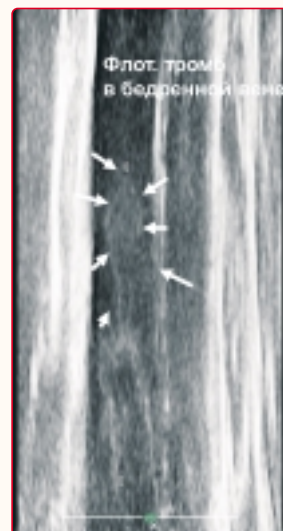
чность левой голени. Обращался в поликлинику по месту жительства, однако никакого обследования и лечения (за исключением препаратов венозотонического действия) рекомендовано не было. Начиная со второй половины августа 2012 г. появилась одышка, постепенно прогрессирующая вплоть до ограничения повседневной физической активности. Трижды отмечал эпизоды выраженной одышки в покое, длившиеся около 1–2 часов, сопровождавшиеся слабостью, холодным потом, последний из которых был накануне госпитализации.

При осмотре в приемном отделении: лежит низко, одышки в покое нет, ЧСС (частота сердечных сокращений) = 80 уд/мин, АД (артериальное давление) = 110/70 мм рт. ст. Электрокардиографическое исследование не выявило значимых отклонений от нормы. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКг) обнаружена высокая легочная гипертензия (СДЛА (систолическое давление в легочной артерии) 85 мм рт. ст.), умеренная дилатация правых отделов сердца (правое предсердие 19 мм, правый желудочек 38 мм) и трикуспидальная регургитация 2 ст. В клиническом и биохимическом анализах крови — без значимых отклонений, уровень тропонина Т не повышен, клиренс креатинина 80 мл/мин. При рентгенографии грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено.

Учитывая серию эпизодов одышки, наличие высокой легочной гипертензии, односторонней болезненности и отека левой голени, была заподозрена рецидивирующая ТЭЛА с предполагаемым источником эмболии в глубоких венах левой нижней конечности. Следует, однако, помнить, что клинические симптомы ТЭЛА разнообразны и мало специфичны, а результатов «рутинных» инструментальных исследований (ЭКГ, рентгенография и т. п.) недостаточно для подтверждения или исключения данного диагноза. В этой связи весьма показательными

РИСУНОК 1. Верификация диагноза ВТЭО*МСКТ-пульмонография*

Множественная двухсторонняя эмболия
ветвей легочной артерии

УЗДС вен н/к

Тромбоз нижней трети бедренной вены,
подколенной и задней большеберцовой вены

являются результаты многоцентрового регистра EMPEROR в США, выполненного на базе 22 отделений неотложной медицинской помощи, куда в общей сложности было госпитализировано 2 408 больных с клиническими симптомами, заставившими подозревать ТЭЛА [7]. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий (МСКТ), диагноз ТЭЛА был подтвержден лишь в 60% случаев. При этом частота одышки, кровохарканья, плевральных болей в грудной клетке и других симптомов, традиционно ассоциирующихся с ТЭЛА, не различались в группах больных с подтвержденным или отвергнутым диагнозом. Таким образом, еще раз подчеркнем, что симптомов, позволяющих с абсолютной уверенностью говорить о наличии ТЭЛА, нет, и, в соответствии с Европейскими [3] и Российскими [6] рекомендациями, для подтверждения и/или исключения ТЭЛА следует ори-

ентироваться на результаты МСКТ легочных артерий, вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, компрессионного ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей (УЗДС).

По данным МСКТ-пульмонографии (рис. 1) у пациента оказалась множественная двухсторонняя эмболия ветвей легочной артерии: окклюзия правой легочной артерии и более дистальное поражение бассейна левой легочной артерии с вовлечением долевых и сегментарных ветвей (указаны стрелками). При УЗДС обнаружен восходящий тромбоз до уровня общей бедренной вены слева с флотирующим участком протяженностью около 3 см.

Таким образом, наличие тромбоза глубоких вен, осложненного рецидивирующей ТЭЛА, сомнений не вызывало. Впрочем, данный диагноз был установлен довольно поздно — через месяц от начала первых симптомов заболевания.

К сожалению, описанный нами случай поздней диагностики ВТЭО и, соответственно, отсутствия своевременного антитромботического лечения достаточно типичен не только для России, но и для других европейских стран. Приходится констатировать отсутствие должной настороженности в отношении венозного тромбоза и его последствий вне хирургического стационара (т. е. у врачей общей практики и терапевтов). Так, по данным упоминавшегося выше исследования VITAE [1], среди больных, умерших от ТЭЛА, лишь 7% получало антикоагулянты. В 59% случаев развитию ТЭЛА предшествовал нелеченый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а у остальных 34% больных первым и единственным проявлением ТЭЛА была внезапная смерть, а диагноз был установлен только при вскрытии.

Как известно, стратегия лечения ТЭЛА определяется ближайшим (в течение периода госпитализации или первых 30 дней) риском развития смертельных исходов. Вопросы стратификации риска подробно изложены в соответствующих разделах российского и международных руководств по лечению ТЭЛА [3, 5, 6]. Применительно к описанию настоящего клинического случая считаем нужным отметить отсутствие показаний для тромболиза и/или катетерных вмешательств (стабильная гемодинамика без гипотонии и шока, отсутствие маркеров повреждения миокарда), а также нецелесообразность имплантации кава-фильтра, учитывая предполагаемое назначение и ожидаемую эффективность надлежащей антикоагулянтной терапии.

В течение многих лет «стандартная» схема лечения острого эпизода ТЭЛА подразумевала назначение лечебных доз парентерального антикоагулянта (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин либо фондапаринукс) с одновременным началом терапии варфарином [8]. Как известно, адекватное антикоагулянтное действие варфарина развивается

не ранее, чем через 3–5 дней в связи с сохранением в кровотоке факторов свертывания крови, синтезированных до начала приема препарата. Соответственно, длительность совместного применения АВК (антагонисты витамина К) и парентерального антикоагулянта должна составлять как минимум 5 суток, а необходимым условием для прекращения последнего является стабилизация МНО в терапевтическом диапазоне (два близких значения МНО (международное нормализованное отношение), полученные в последовательных определениях с интервалом 1 день) [6]. Подобная тактика была избрана и в отношении обсуждаемого пациента: был назначен эноксапарин в лечебной дозе 1 мг/кг массы тела два раза в сутки и варфарин в начальной дозе 5 мг/сут (более высокие стартовые насыщающие дозы нельзя считать предпочтительными). Обращаем внимание, что в связи с высокой клинической вероятностью ТЭЛА первая доза эноксапарина была назначена при поступлении, не дожидаясь результатов инструментальных тестов, подтвердивших данный диагноз.

Варфарин традиционно считается малоудобным препаратом, что связано с множеством лекарственных и пищевых взаимодействий, высокой вариабельностью дозировок, которые затруднительно предсказать, а также необходимостью частого контроля МНО. Сложности с поддержанием целевого уровня антикоагуляции у больных, получающих варфарин, общеизвестны. Особенно много проблем возникает в начале лечения. По данным исследований, выполненных на различных контингентах больных с использованием разнообразных алгоритмов подбора дозы, включая фармакогенетический, процент времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне обычно не превышал 50% в течение первого месяца терапии [9–11]. Вне целевого диапазона с равной степенью представленности имели

место как высокие, потенциально опасные для развития кровотечений, так и низкие, не защищающие от тромбоза, значения МНО. Последний факт представляется крайне важным применительно к ранним срокам ВТЭО (первые 3—4 недели), поскольку именно на этот период времени приходится максимальное число рецидивов болезни [12].

С целью оптимизировать раннее лечение ВТЭО некоторые авторы предлагали продлять парентеральную фазу антикоагуляции до нескольких недель и, соответственно, откладывать назначение варфарина [13, 14]. По их мнению, это призвано способствовать более быстрому и полному восстановлению проходимости глубоких вен. Тем не менее широкого признания такая тактика не получила из-за опасности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и других осложнений. Во всяком случае, на момент госпитализации пациента (2012) эксперты Американской коллегии торакальных врачей (АССР) вполне определенно высказывались против продления парентеральной фазы антикоагуляции вне специальных показаний, таких как недавнее злокачественное образование или беременность [8].

Как известно, последние полтора десятилетия ознаменовались появлением новых пероральных антикоагулянтов прямого действия (НОАК), призванных составить альтернативу варфарину и гепаринам при лечении и/или профилактике тромбозов различной локализации. На момент госпитализации пациента все три НОАК, доступные в России (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), с успехом использовались у больных с фибрилляцией предсердий. Появились и результаты крупных рандомизированных исследований пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен и ТЭЛА невысокого риска (без шока и гипотонии), свидетельствующие о том, что в

этих ситуациях НОАК как минимум также эффективны и, возможно, более безопасны, чем варфарин. Дизайн исследований был различен (рис. 2).

В частности, дабигатран назначали после предварительного лечения парентеральным антикоагулянтом (тактика, аналогичная АВК), в то время как лечение ривароксабаном и апиксабаном начинали сразу, уменьшая с течением времени лишь дозу препарата. Ни в одном из исследований не проводилось прямое сопоставление НОАК друг с другом, поэтому выводы об их сравнительной эффективности и безопасности сделаны быть не могут.

Применительно к обсуждаемому клиническому случаю представляется логичным более детально обсудить исследование EINSTEIN PE [15] с ривароксабаном, основанием для включения в которое была документированная симптомная ТЭЛА. Исследование EINSTEIN PE — единственное крупное специально запланированное исследование нового орального антикоагулянта (ривароксана) у пациентов с ТЭЛА, куда было включено более 4 800 пациентов. Специфическими критериями исключения, так или иначе применимыми к исследованиям с другими НОАК, являлось выполнение тромболизиса (что не позволяло отбирать наиболее тяжелых больных с нестабильной гемодинамикой), а также наличие почечной недостаточности со снижением клиренса креатинина менее 30 мл/мин.

Еще раз обратим внимание на отсутствие парентеральной фазы антикоагуляции для больных, рандомизированных к терапии ривароксабаном, что было вполне обоснованно, учитывая быстрое начало действия препарата. По вполне понятным причинам более 90% больных успело получить тот или иной парентеральный антикоагулянт в течение 48 часов, предшествовавших рандомизации, что, однако, не являлось противопоказанием для пере-

РИСУНОК 2. НОАК в лечении острого эпизода ВТЭО: дизайн исследований

Новые анти-коагулянты	Исследование	Больные n	Парентер. фаза	Дозирование НОАК	Длит. лечения
Аликсабан	AMPLIFY ¹	5395 ТГВ: 3532 ТЭЛА: 1836	Нет	10 мг x 2 р/д - 7 дней, затем 5 мг x 2р/д	6 мес
Дабигатран	RE-COVER ²	2539 ТГВ:1749 ТЭЛА: 786	НМГ, НФГ, фонда-паринукс ≥5 дней	150 мг x 2 р/д	6 мес
	RE-COVER II ³	2568 ТГВ: 1750 ТЭЛА: 816			
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT ⁵	ТГВ: 3449	Нет	15 мг x 2 р/д – 21 день, Затем 20 мг 1 р/д	3, 6, или 12 мес
	EINSTEIN-PE ⁶	ТЭЛА: 4832			
Особенности: стандартное лечение ВТЭО (парентер. А/К → АВК) в группах сравнения, относительно молодые больные, мало онкологии, нет ТЭЛА высокого риска					
N Engl J Med 2013;369:799-808. 2. N Engl J Med 2009;361:2342-52; 3. Circulation 2014;129:764-72; 4. N Engl J Med 2013;369:1406-15; 5. N Engl J Med 2010;363:2499-2510. 6. N Engl J Med. 2012;366:1287-97					

хода на ривароксабан. Кроме того, последующий анализ объединенных данных исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE показал, что применение эноксапарина до рандомизации не повлияло на частоту больших кровотечений и рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений. Еще одной важной особенностью было исходное назначение ривароксабана в специальной дозе 15 мг 2 р/сут с переходом к приему «стандартной» дозы 20 мг/сут через три недели от начала лечения. Причина назначения более высокой стартовой дозы препарата заключается, прежде всего, в высокой угрозе рецидивов, приходящейся на ранний период ТЭЛА. Следует обратить внимание и на то, что в исследованиях с ВТЭО не было модификации дозы ривароксабана в зависимости от клиренса креатинина, как это положено делать у больных с фибрилляцией предсердий.

Период лечения составил в среднем 215 дней. Частота первичной конечной точки, определенной как сумма всех рецидивов ВТЭО, была низкой и не различалась между группами ривароксабана и варфарина, соответственно, 2,1% и 1,8%. Не было различий и по отдельным ее компонентам, включая фатальную и нефатальную ТЭЛА, ТГВ и т.д. Интересным представляется анализ когорты больных (n = 321), включенных в исследования EINSTEIN, у которых по завершении приема высокой дозы ривароксабана (т. е. спустя 21 день) была выполнена повторная МСКТ или вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия [16]. В 88% случаев был обнаружен полный или частичный регресс тромбов в легочном русле, и только у 12% больных состояние легочных артерий не претерпело значимых изменений. Отличий в отношении частоты полной и частичной резорбции тромбов в группах, получавших ри-

вароксабан и эноксапарин/АВК, выявлено не было.

Частота крупных кровотечений была в исследовании EINSTEIN PE относительно невелика. Тем не менее в группе ривароксабана они встречались в два раза реже в сравнении с варфарином: 1,1% против 2,2%, ОР = 0,49 (0,31—0,79), $p = 0,003$. Это различие было достигнуто главным образом за счет меньшей частоты нефатальных кровотечений в критический орган (интракраниальных, интраокулярных, интраперикардиальных и т. д.). Следует обратить внимание на отсутствие избыточного риска кровотечений в первые три недели, когда использовалась высокая доза ривароксабана, а также на последующее расхождение накопительных кривых крупных кровотечений в пользу данного препарата в течение всего периода рандомизированного лечения. Интерес представляют результаты объединенного анализа исследований EINSTEIN PE и EINSTEIN DVT в группе пациентов с рецидивирующими тромбозами. В исследования были включены 1610 пациентов, уже имевших эпизод ВТЭО в анамнезе; у 11 пациентов (1,4%) из 791 в группе ривароксабана и у 25 (3,1%) из 819 в группе эноксапарин/АВК было зафиксировано повторное венозное тромбоэмболическое осложнение ОР = 0,45; 95% ДИ 0,22—0,91 при сопоставимой частоте больших кровотечений. Показатель чистой клинической выгоды в группе пациентов, получавших ривароксабан, был статистически значимо лучше, чем в группе сравнения, ОР = 0,52; 95% ДИ 0,31—0,9. Данный субанализ демонстрирует превосходящую эффективность ривароксабана у пациентов с ВТЭО в анамнезе в сравнении с эноксапарин/АВК.

Результаты исследований с НОАК нашли отражение в рекомендациях АССР 2012 г. [8], впервые допустивших НОАК, по крайней мере, дабигатран и ривароксабан, для лечения боль-

ных проксимальным ТТВ и/или ТЭЛА. В 2011—2012 гг. показания к лечению ВТЭО для дабигатрана и ривароксабана были зарегистрированы и в странах Европейского Союза (результаты исследований с апиксабаном и соответствующие разрешительные документы были опубликованы год спустя). Рекомендациями ESC 2014 г. [3] все НОАК разрешены к использованию наравне с варфарином у больных ТЭЛА невысокого риска (т.е. без шока и гипотонии), не имеющих тяжелой почечной недостаточности. И наконец, в 2016 г. обновилась рекомендация АССР [4], в соответствии с которыми предложено отдавать предпочтение НОАК в сравнении с АВК при лечении ВТЭО.

К сожалению, на момент госпитализации пациента ни один из НОАК не был зарегистрирован в РФ для лечения ВТЭО, и поэтому, как уже было сказано выше, больному был назначен эноксапарин с переходом на антагонисты витамина К, прием которых следовало продолжать не менее 3 месяцев. Ряд экспертных организаций предлагает продление обязательного периода лечения до 6 месяцев [5, 6], особенно при массивном проксимальном ВТЭО, что и было предписано пациенту. По окончании 6-месячного курса лечения отмечена существенная положительная динамика в виде практически полного исчезновения одышки, уменьшения систолического давления в легочной артерии до 50 мм рт. ст. и восстановления кровотока в глубоких венах нижней конечности с сохранением, однако, «старых» пристеночных тромбов в подколенной и дистальном отделе глубокой бедренной вены.

После завершения (с относительно неплохими результатами) обязательного курса лечения требовалось определить целесообразность дальнейшего приема антикоагулянтов. Правильный выбор тактики продленной антитромботической терапии (т.е. терапии, направленной на вторичную профилактику ВТЭО)

очень важен, принимая во внимание относительно высокую вероятность рецидивирования ВТЭО после отмены антикоагулянтов. Создается впечатление, что увеличение продолжительности ранней фазы лечения на тот или иной конкретный срок не способно предотвратить возникновение поздних рецидивов болезни. Так, в одном из проспективных исследований [18] суммарная частота рецидивов за три года наблюдения была абсолютно одинакова в группах больных, получавших варфарин в течение трех или двенадцати месяцев после эпизода ВТЭО. Еще в одном исследовании — PADIS-PE [19] период антикоагуляции был удлиннен до двух лет в сравнении со стандартными шестью месяцами лечения. Практически сразу после прекращения терапии антикоагулянтами отмечалась реактивация тромботического процесса, и к концу сорока двух месяцев наблюдения накопительная частота ВТЭО превысила 20% в группах больных, рандомизированных как для стандартного, так и для более продолжительного лечения.

Таким образом, есть основание считать, что ВТЭО представляет собой хроническую болезнь, требующую постоянной профилактики.

Исключение составляют тромбозы и эмболии, спровоцированные обратимыми факторами риска (например, травмой, ортопедической операцией и т. д.), для лечения которых, как правило, достаточно минимального курса антикоагуляции продолжительностью 3 месяца (в некоторых случаях срок терапии составляет 6 месяцев). Наиболее угрожаемой категорией являются больные с рецидивирующими эпизодами ВТЭО и/или сохраняющимся серьезным фактором риска (например, онкологией). В этой ситуации (при отсутствии явных противопоказаний) целесообразно продлить прием антикоагулянтов на неопределенно долгий срок [3–6].

При впервые возникшем неспровоцированном ВТЭО, как это имело место у обсуждаемого больного, рекомендации в отношении продолжительности лечения носят менее категоричный характер. Считается, что после окончания обязательного курса следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов [3].

Наличие антифосфолипидного синдрома и некоторых редко встречающихся врожденных тромбофилий (дефициты антитромбина III,

ТАБЛИЦА. Факторы, связанные с развитием рецидивов ВТЭО

•	Иммобилизация
•	Онкологическое заболевание
•	Хроническая обструктивная болезнь легких
•	Мужской пол
•	Ожирение
•	Отягощенная наследственность (ТГВ)
•	Врожденные и приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, дефициты протеинов C и S, гомозиготность по фактору V Лейден или протромбину G20210A)
•	Перенесенная симптомная ТЭЛА
•	Повышенный уровень Д-димера после прекращения антикоагуляции
•	Остаточный тромбоз в проксимальных венах (плохая реканализация)

протеинов С и S) увеличивают вероятность рецидивирования тромбоза (*табл.*). Некоторые экспертные организации предлагают осуществлять и более широкий генетический скрининг тромбофилий. Речь идет о гомозиготном носительстве мутаций фактора V Лейден, гена протромбина и, возможно, в генах цикла обмена гомоцистеина. Целесообразность рутинного поиска указанных выше коагуляционных факторов риска не доказана. Возможно, он имеет смысл для лиц моложе 40—50 лет, у которых тромбоз развился (и тем более рецидивировал) без видимых причин [20].

Нельзя забывать и о других факторах, традиционно связываемых с развитием рецидивов ВТЭО, — активном онкологическом заболевании, остаточном тромбозе в проксимальных венах (как это было у обсуждаемого пациента), высоком уровне Д-димера после прекращения антикоагуляции, ожирении, сохраняющейся иммобилизации и т. д. (*табл.*).

На протяжении последних лет были неоднократные попытки объединить те или иные факторы риска в прогностические модели (HERDOO2, Vienna, DASH и др.), разрабатываемые для определения оптимальной продолжительности антикоагулянтного лечения. К сожалению, ни одна из этих моделей не рекомендована для использования в повседневной практики по причине относительно невысокой прогностической ценности [21].

С практической точки зрения весьма рациональной представляется позиция экспертов АССР [4, 8], которые предлагают не тратить время и финансы на поиск дополнительных факторов риска (в т. ч. генетических), а ориентироваться главным образом на кровотечение и переносимость антикоагулянтной терапии. Для больных с первым эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ/ТЭЛА при низком/умеренном риске кровотечений

эксперты предлагают прием антикоагулянтов без определенной даты прекращения с периодической (около 1 раза в год) оценкой соотношения риска и пользы от продления лечения.

Именно такая тактика и была избрана в отношении нашего пациента. Заметим лишь, что больной крайне негативно относился к неопределенно долгому приему варфарина, в связи с чем обсуждалась возможность продленной терапии с использованием НОАК. Все НОАК изучались в т. ч. и при вторичной профилактике ВТЭО. При сравнении с плацебо применение любого НОАК оказалось относительно безопасным и высокоэффективным в отношении профилактики рецидивов ВТЭО.

На момент решения вопроса о продолжении лечения применительно к обсуждаемому больному (август 2013 г.) в РФ уже были зарегистрированы показания для назначения ривароксабана, в т. ч. с целью вторичной профилактики ВТЭО. Напомним, что в исследовании EINSTEIN-EXTENSION [17] продленное на 12 месяцев лечение ривароксабаном в дозе 20 мг/сут вместо плацебо позволило предотвратить развитие рецидива ВТЭО у одного из 17 больных. За этот же период времени только у одного из 141 больного был зарегистрирован эпизод нефатального клинически значимого кровотечения. Таким образом, мы имели все основания для назначения ривароксабана, что и было предписано пациенту.

Указанная терапия продолжалась в течение года без видимых проблем. Тем не менее осенью 2014 г. больной сообщил о нежелании продолжать лечение, мотивируя свой отказ хорошим самочувствием и отсутствием рецидивов болезни. Было выполнено контрольное обследование, по данным которого сохранялась небольшая легочная гипертензия (40 мм рт. ст.) и реканализованный тромб в подколенной вене. Уровень Д-димера был в норме. Та-

ким образом, было крайне сложно мотивировать больного для дальнейшего приема антикоагулянтов. Данная ситуация является весьма типичной. Так, по данным крупного регистра RIETE ($n = 6\,944$) [24], более чем у половины больных с неспровоцированным ВТЭО удается продолжить антикоагулянт в течение первого года от момента ВТЭО. Однако по прошествии еще одного года ситуация существенно менялась, и приверженность к антикоагулянтной терапии падала до 20%.

В поликлинике по месту жительства вместо ривароксабана был рекомендован аспирин. Действительно, по данным исследований ASPIRE [25] и WARFASA [26], у больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО терапия аспирином 100 мг/сут, начатая после окончания основного 6—18-месячного курса лечения АВК, снижала риск всех серьезных сосудистых событий, включая рецидивы ВТЭО, не увеличивая при этом вероятность развития значимых кровотечений. Современные европейские рекомендации [3] допускают возможность вторичной профилактики аспирином, указывая при этом, что подобное лечение допустимо лишь у больных, отказывающихся принимать или не переносящих любой пероральный антикоагулянт, что и имело место у обсуждаемого больного.

Мы хорошо осознавали всю потенциальную опасность такого подхода и рекомендовали больному определять в динамике уровень Д-димера после отмены антикоагулянтной терапии. Основанием для такого предписания стали результаты исследования PROLONG, 2006 г. [27], в котором было показано, что высокий уровень Д-димера через месяц после прекращения приема антикоагулянтов ассоциировался с более чем двукратным увеличением риска рецидивов ВТЭО. Спустя восемь лет результаты PROLONG были подтверждены в крупном когортном исследовании, включив-

шем более 1000 больных, наблюдавшихся на протяжении 720 дней [28]. В течение этого периода времени рецидивы ВТЭО развивались в три раза чаще у лиц, имевших высокий уровень Д-димера после отмены лечения. Единственное отличие от PROLONG состояло в том, что авторы сочли необходимым определять уровень Д-димера в динамике на протяжении длительного времени — 3 месяцев, справедливо полагая, что реактивация тромбоза может возникнуть в более поздние сроки после прекращения антикоагулянтов.

В обсуждаемом клиническом примере уровень Д-димера через месяц после прекращения лечения оставался в пределах нормы. Через 2 месяца уровень Д-димера был определен повторно, обнаружено превышение верхней границы нормы более чем в три раза. Выполненное УЗДС показало распространение тромба проксимально на нижнюю треть бедренной вены и появление свежих тромбов в системе большой подкожной вены. Дальнейшая тактика лечения не вызвала сомнений. Был возобновлен привычный для больного ривароксабан 15 мг 2 р/сут с последующим (через 3 недели) уменьшением дозы до 20 мг/сут, которую нужно было принимать неопределенно долго.

Такое лечение продолжалось в течение 9 месяцев, по прошествии которых больной стал отмечать постепенно учащающиеся эпизоды появления крови в утренней порции мочи. УЗИ почек выявило мелкие конкременты, не требующие какого-либо вмешательства; простата и мочевого пузыря — без видимых изменений, уровень простатспецифического антигена был в норме. Урологи не считали необходимым более углубленное обследование и связали гематурию с самим фактом приема антикоагулянтов.

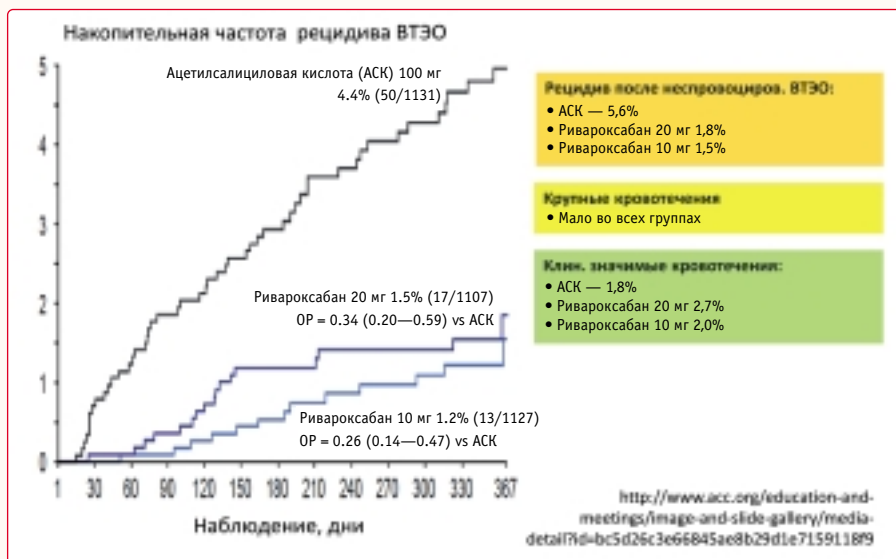
Действительно, те или иные эпизоды кровотечений, не имеющие существенного клинического значения, встречаются по меньшей

мере у трети больных, принимающих анти-тромботические препараты [29, 30]. По данным коагуляционных клиник [29], наиболее частыми являются гематурия, подкожные гематомы, геморроидальные кровотечения и т. д. Обычно такие кровотечения склонны к рецидивированию на протяжении всего периода лечения, в связи с чем они получили название «надоедливых» или «досадных». Эти кровотечения существенно снижают качество жизни, однако их нельзя рассматривать в качестве предикторов более серьезных, в т. ч. опасных для жизни геморрагий. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов [31], «досадные» кровотечения не являются основанием для отказа от анти тромботической терапии. Необходим лишь обычный контроль модифицируемых факторов риска кровотечений, а также возможное устранение их явных источников (например, при геморрое, патологии ЛОР-органов и др.).

Применительно к обсуждаемому пациенту также могло быть рассмотрено снижение дозы антикоагулянтного препарата. В частности, в исследовании AMPLIFY EXT продленное лечение апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут оказалось столь же эффективным, но более безопасным, чем 5 мг 2 р/сут [32]. В этой связи именно доза апиксабана 2,5 мг рекомендована для длительной вторичной профилактики ВТЭО [3]. Снижение дозы ривароксабана в этой клинической ситуации пока не предусмотрено действующей инструкцией к медицинскому применению. Тем не менее подобная тактика могла бы оказаться вполне логичной, принимая во внимание результаты исследования EINSTEIN CHOICE, представленные на сессии американского колледжа кардиологов в 2017 г. (рис. 3) [33, 34].

В этом исследовании сравнивались три режима продленного лечения ВТЭО: ривароксабан 20 мг/сут (такая доза предписана дейст-

РИСУНОК 3. Исследование EINSTEIN CHOICE. Основные результаты



ющими рекомендациями), ривароксабан 10 мг/сут (доза, не зарегистрированная для длительной профилактики рецидивов ВТЭО) и аспирин 100 мг/сут. Как и в случае с нашим пациентом, было продемонстрировано, что аспирин не может являться альтернативой антикоагулянтам при вторичной профилактике ВТЭО. Исходы лечения аспирином оказались наиболее неблагоприятными у больных с неспровоцированным ВТЭО. Частота рецидивов в этой подгруппе на фоне аспирина составила 5,6% против, соответственно, 1,5% и 1,8% для доз ривароксабана 20 и 10 мг. Как видно, обе дозы ривароксабана оказались сопоставимы в отношении профилактики тромботических эпизодов. При этом имела тенденция, хотя и статистически недостоверная, к дозозависимому снижению риска клинически значимых кровотечений: 2,7% против 2,0%, ОР 1,4 (ДИ 0,81–2,43). По заключению исследователей ривароксабан 10 мг/сут может стать еще одной опцией при вторичной профилактике ВТЭО после внесения соответствующих изменений в инструкцию по медицинскому применению ривароксабана.

Мы не пошли по пути уменьшения дозы или смены антикоагулянта, как это предлагали сделать урологи. В первую очередь настораживал тот факт, что эпизоды гематурии возникли не сразу (как это было бы типично для «досадных» кровотечений), а спустя многие месяцы от начала лечения. Мы настояли на проведении углубленного урологического обследования, включающего цистоскопию, при которой была выявлена выстилающая стенку мочевого пузыря аденокарцинома, не визуализировавшаяся при УЗИ.

В этой связи считаем необходимым еще раз напомнить о потенциальной связи неспровоцированного венозного тромбоза с возможным онкологическим процессом. На сегодняшний день целесообразность активного по-

иска «скрытого» рака у больных с неспровоцированным ВТЭО не доказана [35]. Эксперты ESC [3] предлагают ограничить скрининг тщательным сбором анамнеза, осмотром, стандартными лабораторными тестами и рентгенографией грудной клетки. Другие экспертные организации [36], меньше ориентируясь на экономическую целесообразность, предлагают расширенный, специфичный для возраста и пола скрининг, включающий обследование женской половой сферы, молочных желез, простаты и кишечника. Очевидно, что в ряде случаев подобная тактика может оказаться вполне оправданной.

Возвращаясь к нашему пациенту, отметим, что в соответствии с международными рекомендациями, развитие ВТЭО на фоне активного онкологического процесса подразумевает назначение низкомолекулярного гепарина (НМГ) в качестве препарата выбора, по крайней мере, в течение первых трех-шести месяцев [3–6]. Доказано, что такое лечение имеет преимущества перед варфарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Исследования с НОАК включали очень небольшое число больных с ВТЭО на фоне рака. Метаанализ исследований, объединивший в общей сложности 2310 таких пациентов, показал одинаковую эффективность НОАК и АВК [37]. Прямых сопоставлений НОАК и НМГ, являющегося эталоном в этой клинической ситуации, пока не было. Тем не менее Британский комитет по стандартам в гематологии [38] допустил в 2015 г. возможность использования НОАК в качестве приемлемой альтернативы НМГ, если назначение последних по каким-то причинам плохо применимо, а антикоагуляция показана. При этом, безусловно, следует иметь в виду вероятные недостатки НОАК применительно к раку: нарушение абсорбции (на фоне рвоты), потенциальное взаимодействие с противоопухолевыми препаратами и т. д. Таким образом,

роль НОАК в профилактике и лечении тромбозов, ассоциированных с раком, в т. ч. на фоне химиотерапии, до конца не определена. В то же время имеется значительное число текущих исследовательских программ (например, CALLISTO [39]), завершение которых, возможно, позволит открыть новые перспективы для НОАК у данной категории больных.

Завершая настоящий разбор, отметим, что больному была выполнена успешная операция, проведены два курса химиотерапии, по окончании которых через полгода был отменен НМГ и возобновлен прием ривароксана в дозе 20 мг 1 раз в день.

Заключение

- Представляя клинический разбор больного с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии, мы считаем необходимым продемонстрировать необходимость своевременной диагностики болезни и важность адекватной антикоагулянтной терапии, назначение которой позволяет избежать тяжелых, трудно устранимых осложнений.
- Следует иметь в виду высокую вероятность рецидивирования ВТЭО. Поэтому при определении оптимальной продолжительности антикоагуляции у конкретного больного чрезвычайно важно оценить риск кровотечений, а также провести скрининг всех возможных факторов,

так или иначе связанных с тромбообразованием. Одним из таких факторов является Д-димер, высокий уровень которого после отмены антикоагулянтов является высокозначимым предиктором повторных эпизодов ВТЭО.

- На сегодняшний день спектр лекарств, используемых для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, достаточно широк и включает гепарины, АВК и все доступные в России НОАК. Вне специальных показаний, связанных, например, с онкологической патологией, предпочтение, вероятно, следует отдавать НОАК, применение которых, по сравнению с АВК, является более удобным и безопасным. Аспирин не может рассматриваться в качестве адекватной альтернативы любому антикоагулянту.
- Ривароксан может служить эффективной и безопасной альтернативой терапии эноксапарином/АВК у пациентов с ТЭЛА, протекающей без гемодинамических нарушений и шока как в острый период, так и при длительной профилактике.
- Малые, т. н. «досадные», кровотечения сопровождают любую антикоагулянтную терапию и не являются формальным поводом для ее прекращения. Данное утверждение, однако, не означает отказа от обследования, направленного на выявление и возможное устранение их источника (мочеполовая система, кишечник, ЛОР-органы и т. д.).



ИСТОЧНИКИ

1. VTE Impact Assessment Group in Europe. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756–764.
2. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*, 2014 Aug, 112(2): 255–63. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
4. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315–352.
5. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788–1830.

6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. *Флебология*, 2015, 4(выпуск 2).
7. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2011 Feb 8, 57(6): 700-6.
8. 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(2)(Suppl): e419S-e494S.
9. Schulman S, Kakkar A, Goldhaber S et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
10. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-97.
11. Kimmel SE, French B, Kasner SE et al. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2283-93.
12. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, Bookhart BK, Coleman CI. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.*, 2013 Oct, 132(4): 420-6.
13. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Кириенко А.И. Улучшение реканализации глубоких вен и «исходы» венозных тромбозмболических осложнений при продленной терапии эноксапарином. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2011, 17(1): 87-96.
14. Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Кириенко А.И., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Терапевтический архив*, 2009, 81(9): 57-61.
15. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-97.
16. van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.*, 2013 Apr, 11(4): 679-85.
17. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-510.
18. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2001 Jul 19, 345(3): 165-9.
19. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015 Jul 7, 314(1): 31-40.
20. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. European Genetics foundation, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, International Union of Angiology, Mediterranean League on Thromboembolism. *Int Angiol*, 2005 Mar, 24(1): 1-26.
21. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*, 2016 May 6, 6(5): e011190. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011190.
22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013 Feb 21, 368(8): 709-18.
23. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol*, 2016 May, 3(5): e228-36.
24. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, Becattini C, Uresandi F, Verhamme P, Monreal M, RIETE investigators. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res*, 2015 Apr, 135(4): 666-72.
25. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1979-87.
26. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1959-67.
27. Palareti G1, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*, 2006 Oct 26, 355(17): 1780-9.

28. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*, 2014 Jul 10, 124(2): 196-203.
29. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996 Aug 17, 348(9025): 423-8.
30. Морева О.В., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Факторы риска рецидива кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно получающих варфарин. *Кардиология*, 2016, 56(2): 40-46.
31. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis *European Heart Journal*, 2016, 0: 1–11. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21, 368(8): 699-708.
33. <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=bc5d26c3e66845ae8b29d1e7159118f9>.
34. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al for EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017 Mar 30, 376(13): 1211-1222.
35. Marc Carrier, Alejandro Lazo, Langner, Sudeep Shivakumar et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2015, 373: 697-704.
36. Alok A. Khorana, Marc Carrier, David A. Garcia, Y. Lee. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41: 81–91.
37. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2014, 134(6): 1214–1219.
38. Watson HG, Keeling DM, Laffan M et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology*, 2015, 170: 640–648.
39. Bayer Pharma AG. Bayer Extends Clinical Investigation of Xarelto® for the Prevention and Treatment of Life-Threatening Blood Clots in Patients with Cancer (Press Release). Available at: <https://www.xarelto.com/en/resources/newsfeed/bayer-extends-clinical-investigation-of-xarelto-for-the-prevention-and-treatment-of-life-threatening-blood-clots-in-patients-with-cancer/>. Accessed May 18, 2016.

КАК ПОСТРОИТЬ ПРОГРАММУ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО С НАРУШЕНИЯМИ В СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Т.В. ВАВИЛОВА, д.м.н., профессор,

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России

Отклонения в функционировании системы гемостаза приводят к клиническим проявлениям в виде геморрагических и/или тромботических эпизодов, а также их сочетания. Эти ситуации широко распространены в клинической практике, и с ними сталкивается врач любой специальности. Построение программы лабораторного обследования на начальном этапе и в динамике наблюдения за пациентом зависит от клинической ситуации и рабочей гипотезы, от вовлечения тех или иных механизмов системы гемостаза. Скрининговые тесты являются основой начального алгоритма обследования больного. На основании их результатов, клинической картины и анамнестических данных подключаются дополнительные тесты. Для эффективного использования современных лабораторных возможностей диагностики необходимо понимание существа выполняемых исследований, их особенностей и зоны ответственности каждого. На основании результатов исследований могут приниматься важнейшие клинические решения — от постановки диагноза до определения рисков развития повторных тромботических или геморрагических событий с построением соответствующей программы вторичной профилактики и выбора характера терапии, изменения стиля жизни, планирования беременности и методов контрацепции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коагулограмма, тромбозы, кровотечения, генетическое тестирование, тромбофилия

HOW TO CREATE A LABORATORY EXAMINATION PROGRAM FOR A PATIENT WITH BLOOD-CLOTTING DISORDERS

T.V. VAVILOVA, MD, Prof.,

Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia

Impairments in haemostatic system function may result in the clinical manifestations in the form of haemorrhagic and/or thrombotic episodes and their combinations. Such cases are widespread in clinical practice, and a physician across specialties may face them. The creation of a laboratory examination program at the initial stage and in the follow-up of a patient depends on the clinical situation and working hypothesis, on the involvement of various mechanisms of the haemostasis system. Screening tests are the basis of the initial examination algorithms for the patient. Additional tests are added based on the initial examination results, clinical picture and medical history data. It is necessary to understand the essence of the performed examinations, their characteristics and the areas of responsibility of each in order to effectively use modern laboratory diagnostic capabilities. The most important clinical decisions can be made on the basis of the lab examination results — from establishing diagnosis to identifying the risks of recurrent thrombotic or haemorrhagic events and creating an appropriate secondary prevention program and choice of therapies, lifestyle changes, pregnancy planning and contraceptive methods.

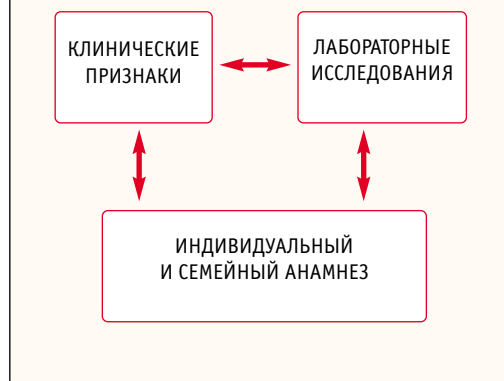
KEYWORDS: coagulation profile, thrombosis, haemorrhage, genetic tests, thrombophilia

Современная гемостазиология использует весь спектр возможностей, которые предоставляет прогресс в области лабораторных технологий, сохраняя в то же время и «старые» методы. Различные технологические подходы с разной специфичностью и чувствительностью оценивают одни и те же компоненты гемостаза, а набор методов зависит от возможностей лаборатории. Наиболее распространенными и доступными являются клоттинговые (*clot* — сгусток, свертывание) или хронометрические методы. В основе их лежит наблюдение за временем образования сгустка *in vitro*. Они могут быть выполнены с помощью современных коагулометров (механический метод детекции, турбидиметрия, нефелометрия). Ручные методы на водяной бане не рекомендуются из-за плохой воспроизводимости и точности. Клоттинговые методы включают в себя скрининг плазменных компонентов, в том числе противосвертывающей системы, а также определение активности отдельных факторов свертывания, выявление аРС-резистентности, коррекционные и подтверждающие тесты обнаружения волчаночного антикоагулянта. При наличии соответствующих наборов реагентов могут быть выполнены и более тонкие исследования для оценки действия нефракционированного и низкомолекулярного гепарина — определение антиХа-активности плазмы. А контроль терапии анти-витаминов К-препаратами вообще возможен только с помощью клоттингового метода.

Кроме хронометрических методов, используются методы хромогенные, иммуноферментный анализ, иммунотурбидиметрия, молекулярно-генетические, проточная цитометрия в зависимости от оснащения лаборатории, клинических задач и экономических возможностей. Качество выполнения коагулологических тестов строго зависит от проведения преаналитического этапа — получение венозной

крови максимально щадящим методом, сохранение соотношения «кровь/цитрат натрия» в пробирке, максимально быстрая доставка в лабораторию и время начала работы с пробамми (для исследования функции тромбоцитов — в течение часа, для исследования плазменного гемостаза — не более 4 часов). Капиллярная кровь может быть использована только при условии работы с портативным коагулометром.

РИСУНОК 1. Базовые принципы диагностики нарушений и оценки состояния системы гемостаза



Все многообразие лабораторных исследований системы гемостаза может быть разделено на оценочные (скрининговые) и дополнительные тесты. Такое деление целесообразно и с организационной точки зрения, позволяя правильно распределить материальные и кадровые ресурсы и сделать лабораторную диагностику нарушений гемостаза наиболее информативной и экономически целесообразной (табл. 1) [1].

Диагностика нарушений свертывания крови неизменно базируется на трех составляющих: клинические проявления, индивидуальный и семейный анамнез, результаты лабораторных исследований (рис. 1). Ни одна из этих состав-

ТАБЛИЦА 1. Лабораторные тесты для оценки гемостаза (рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.В. Шмидта — Б.А. Кудряшова и Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, 2007)

Оценочные тесты 1-го уровня — выполняются в лабораториях первичного звена:

количество тромбоцитов, время кровотечения, АЧТВ, протромбиновое время (МНО), фибриноген по Клаусу

Оценочные тесты 2-го уровня — выполняются в лабораториях диагностических центров и стационаров:

агрегация тромбоцитов, ТВ, D-димер (или РФМК), лизис эритроцитов

Дополнительные тесты — выполняются в специализированных лабораториях:

при кровоточивости — активность фактора Виллебранда и плазменных факторов свертывания (VIII, IX, XI, VII, X, V, II)

при склонности к тромбозам — антитромбин, протеины С и S, аРС-резистентность, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела, генетическое тестирование (FV Лейден G1691A, мутация гена протромбина G20210A)

Контроль анти тромботической терапии — выполняется в лабораториях всех уровней:

терапия нефракционированным гепарином — АЧТВ,

терапия анти витамина К-препаратами — МНО

ляющих не имеет приоритета и не должна рассматриваться самостоятельно.

В диагностически неясных случаях только тесный контакт клинициста и врача клинической лабораторной диагностики может быть основой выбора правильного пути и принести пользу больному. Целесообразно выстроить алгоритм лабораторной диагностики по приведенной схеме (рис. 2) [2].

На основании клинической картины, анамнестических данных или семейной истории можно выделить два ключевых клинических синдрома — кровотечение (или кровоточивость) и тромбоз, каждый из которых требует своей программы лабораторного обследования.

В целом геморрагические состояния встречаются реже, чем тромбозы, и могут быть обусловлены как врожденными, так и приобретенными причинами. Наличие активного кровотечения заставляет в первую очередь исключить травматическую (хирургическую) его причину. Однако, даже если имеется такого рода причина, это не означает отсутствия патологии свер-

тывания крови. В оценке кровотечения необходимо определить его характер (зона микроциркуляции, артериальное, венозное), длительность существования, по возможности понять причину — основное заболевание, например, опухоль, аневризма и другие и исключить влияние лекарственных препаратов, таких как НПВС, аспирин, антикоагулянты.

Обязателен сбор сведений о наличии эпизодов кровоточивости в анамнезе у больного — носовые кровотечения в детстве, характер и длительность мenses, кровоточивость при порезах и травмах, образование гематом, гемартрозов, эпизоды петехиальных высыпаний, а также указания на такого рода нарушения у родственников первой линии.

Следующий шаг в диагностике — лабораторные исследования. Комплекс первичных исследований должен включать оценку первичного (тромбоцитарного) звена и коагуляционного звена гемостаза [2].

Для недостаточности первичного (сосудистотромбоцитарного) гемостаза характерны кро-

**РИСУНОК 2. Последовательность действий
для клиничко-лабораторной диагностики патологии гемостаза**



вотечения в зоне микроциркуляции — носовые, десневые, маточные, наличие петехиальных высыпаний. При травмах, в частности при экстракции зуба, кровотечение возникает сразу, что полностью соответствует механизмам формирования тромбоцитарной пробки и белого тромба.

В характеристике сосудисто-тромбоцитарного гемостаза можно выделить скрининговые тесты, доступные любой лаборатории.

1. Количество тромбоцитов, которое доступно при проведении клинического анализа крови. Одновременно с подсчетом количества тромбоцитов целесообразна микроскопия мазка крови, что позволит морфологически оценить их состояние (гигантские, скопления и т. д.). Кроме этого, с анализатора может быть получена

точная информация о среднем объеме тромбоцитов (MPV — mean platelet volume), имеющая значение в диагностике тромбоцитопатий. Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови колеблется от $150 \times 10^9/\text{л}$ до $400 \times 10^9/\text{л}$ [3]. В клинической практике тромбоцитопенией считают лишь ту ситуацию, когда количество тромбоцитов снижается до $100 \times 10^9/\text{л}$ и ниже. Спонтанные геморрагические проявления отмечаются при уменьшении количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопения является наиболее частой причиной геморрагий, при этом редко бывает первичной. Среди тромбоцитопений как ведущей причины геморрагических состояний с нарушением тромбоцитарных механизмов можно выделить тромбоцитопению с сохраненной

длительностью жизни кровяных пластинок (7–12 дней), но с нарушенной их продукцией, с сокращенной продолжительностью жизни вследствие разрушения или потребления и тромбоцитопении вследствие перераспределения (депонирования). Тромбоцитопения может сопровождать и повышенную активность системы гемостаза (вплоть до тромбозов) и являться следствием потребления или иммунных реакций — при кровопотере, беременности, использовании гепарина (гепарин-индуцированная тромбоцитопения) и др.

2. Время (длительность) кровотечения. Это исследование, несмотря на свою простоту, нестандартизованность и сомнительные информативные характеристики, сохраняется в арсенале лабораторий для определенных клинических ситуаций (только кровоточивость). Длительность кровотечения позволяет уточнить состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза *in vivo*, моделируя процесс с полным набором действующих компонентов. Методический подход был впервые предложен Milian M.G. в 1901 г. и модифицирован Duke в 1910 г. Все его варианты предполагают нанесение микро-разреза кожных покровов с использованием скарификатора или другого стандартного режущего устройства (с ограничением глубины раны). В настоящее время используются два основных метода определения длительности кровотечения — метод Duke (прокол мочки уха) и метод Ivy (нанесение микроразреза на переднюю поверхность предплечья).

Дополнительные тесты для оценки функционального состояния тромбоцитов можно разделить на 2 группы: лабораторные тесты, связанные с изучением индуцированной агрегационной способности, и изучение тромбоцитов без дополнительной активации с максимальным приближением к состоянию *in vivo*, в том числе спонтанной агрегации тромбоцитов.

Условием объективной оценки является сохранение тромбоцитов в неактивном состоянии до момента исследования, что связано с соблюдением правил преаналитического этапа.

Индукцированная агрегация может исследоваться как в цельной крови, так и в тромбоцитарной плазме. Последний метод является наиболее распространенным. Основными индукторами являются АДФ, коллаген, арахидоновая кислота, ристоцетин и адреналин. Чаще используется фотометрический метод, предложенный G.V.R. Born в 1962 г. Он основан на измерении светопропускающей способности тромбоцитарной плазмы, которая меняется во времени при иницировании процессов активации и агрегации тромбоцитов различными индукторами. На основе фотооптической агрегации проводится оценка активности фактора Виллебранда и диагностика болезни Виллебранда. Однако метод не дает воспроизводимой и достоверной информации о повышенной активности тромбоцитов.

Из современных разработок стоит упомянуть метод PFA-100® — platelet function analyser, в котором осуществляется моделирование первичного гемостаза, а метод называют «длительностью кровотечения *in vitro*».

Метод проточной цитометрии дает возможность оценки качественного и количественного состава мембранных гликопротеидов. Образцы с тромбоцитами нагружают флуоресцентными моноклональными антителами к соответствующему гликопротеину и/или красителем на внутриклеточный мессенджер (например, кальций). Далее, в проточной камере регистрируется флуоресценция и светорассеяние от каждой клетки. Компьютерная обработка определяет число и тип экспрессированных рецепторов, секрецию гранул, концентрацию внутриклеточных мессенджеров. Те же самые параметры могут быть измерены *in vitro*

после активации тромбоцитов агонистами — индуцированная проточная тромбоцитометрия [4]. С помощью данного метода возможно анализировать субпопуляции тромбоцитов в пробе малого объема.

Геморрагические проявления, связанные с нарушениями коагуляционного (плазменного) гемостаза, объясняются, как правило, снижением активности плазменных факторов свертывания. Врожденные дефекты, многие из которых также встречаются очень редко, определяются дефицитом одного (очень редко более) фактора, функциональная недостаточность которого может быть связана как со снижением его продукции и концентрации в плазме, так и изменением только активности. В первом случае принято рассматривать тип I заболевания, а во втором — тип II. Приобретенные расстройства касаются сразу нескольких факторов свертывания. К приобретенным дефектам можно отнести коагулопатию потребления при синдроме ДВС, гиперфибринолизе, нарушении синтеза при заболеваниях печени, наличии антикоагулянтов и др.

Скрининговые или оценочные тесты для плазменного гемостаза формируются в соответствии с классическим представлением о механизмах активации свертывания (до 2000 г.), являются клоттинговыми и основаны на запуске гемостатических реакций *in vitro* по внутреннему или внешнему пути активации с помощью специальных реагентов.

1. Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ или АПТВ) — тест, оценивающий активность факторов внутреннего пути свертывания. Для запуска реакции в цитратную бестромбоцитную плазму добавляются парциальные тромбопластины — фосфолипидная смесь, действующая подобно тромбоцитарному фактору 3 и укорачивающая время свертывания плазмы в присутствии ионов кальция. В настоящее время имеется более

300 лабораторных методов оценки АЧТВ. Все коммерческие реагенты АЧТВ варьируют по своей чувствительности по отношению к активности факторов. Причины этого не вполне ясны. Важную роль играют источники получения фосфолипидов и активирующие агенты.

АЧТВ в той или иной мере отражает активность всех факторов, кроме фактора VII. Референсное значение АЧТВ 20—45 сек; зависит от вида и активности реагентов, от типа оборудования. Укорочение АЧТВ имеет неуточненное клиническое значение, часто бывает связано с погрешностями взятия и обработки крови. Тест отражает только начальный этап генерации тромбина, поэтому АЧТВ активно используется лишь для выявления недостаточности коагуляционных механизмов и определения причин кровоточивости.

Причины удлинения АЧТВ:

1. Врожденное или приобретенное снижение количества или активности факторов XII, XI, IX, VIII, реже — X, V, II, фактора Виллебранда. Чувствительность к фибриногену (фактор I) ограничена.
2. Наличие в пробе гепарина (введенного пациенту или примесь из катетера при получении пробы крови) или прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), но не низкомолекулярных гепаринов или прямых ингибиторов фактора X.
3. Наличие в пробе продуктов деградации фибрина/фибриногена (синдром ДВС, гиперфибринолиз), патологических ингибиторов плазменных факторов или антикоагулянтов волчаночного типа.
4. При дисфибриногенемии.

Умеренное удлинение АЧТВ может наблюдаться во время приема варфарина за счет снижения активности фактора IX.

АЧТВ используется для предварительной, скрининговой, оценки состояния плазменного гемостаза (внутренний путь активации) при

различных заболеваниях, в предоперационном периоде и в контроле терапии нефракционированным гепарином. В последнем случае рассчитывается кратность удлинения АЧТВ по сравнению с пулированной донорской плазмой, нормальной плазмой или референсным значением, представленным производителем реагентов. Кратность такого удлинения не всегда сопоставима на различных реагентах и оборудовании: например, при антиХа-активности 0,3 МЕ/мл АЧТВ колеблется от 48 до 108 сек, а кратность удлинения АЧТВ в терапевтическом интервале использования гепарина 0,3—0,7 МЕ/мл — от 1,6 до 6,2 при целевом значении 1,5—2,5. Стандартизации метода, которая была проведена международным сообществом для протромбинового времени, для АЧТВ пока не существует.

2. Протромбиновый тест, протромбиновое время (ПВ). Результаты исследования, выраженные в секундах (время), % (процент протромбина по Квику) или в виде международного нормализованного отношения (МНО), могут быть полезны в зависимости от вероятных причин кровотечения. Если речь идет о заболеваниях печени, недостаточности факторов свертывания, лучше оценивать результат в % по Квику. В случае антикоагулянтной терапии варфарином — в виде МНО. В некоторых международных диагностических алгоритмах предлагается ориентироваться на секунды (например, диагностическая шкала Общества по тромбозу и гемостазу для диагностики ДВС) [5].

Расчет протромбина по Квику проводится классическим образом через построение калибровочной кривой и отражает активность факторов свертывания крови (оригинальная методика Quick, 1964). Расчет МНО производится на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской

плазме. В расчетах используется характеристика примененного реагента в виде международного индекса чувствительности (МИЧ):

$$\text{МНО} = (\text{ПВ исследуемой плазмы} / \text{ПВ нормальной плазмы})^{\text{МИЧ}}.$$

Протромбиновый индекс считается устаревшим показателем и в настоящее время для использования в лабораториях не рекомендуется.

Удлинение протромбинового времени (снижение % по Квику, увеличение МНО) происходит при врожденном (редко) или приобретенном снижении активности или дефиците факторов VII, X, V, II в следующих клинических ситуациях:

1. Заболевания печени.
2. Коагулопатия потребления (синдром ДВС).
3. Дефицит витамина К (дисбактериоз, механическая желтуха, синдром мальабсорбции).
4. Прием антагонистов витамина К или прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан). В последнем случае степень удлинения ПВ не зависит от дозы и не используется для ее подбора.

Удлинение ПВ возможно также при снижении содержания фибриногена ниже 1,5—1,0 г/л. К наличию гепарина в пробе ПВ менее чувствительно, чем АЧТВ. Значительное возрастание ПВ (увеличение значения МНО) связано с риском кровотечений.

Уменьшение протромбинового времени (снижение значения МНО) или возрастание активности протромбина по Квику не имеют клинического значения, хотя могут отражать гиперактивность факторов (или нарушения процедуры взятия крови). В связи с этим референтное значение может быть принято за величину > 70%. Референтные значения для МНО указывать некорректно, так как этот показатель должен приниматься во внимание только у больных, принимающих антивитамины К-препараты (варфарин); терапевтический интервал МНО выбирается в зависимости от показа-

ний к их назначению. У лиц, не принимающих варфарин, МНО составляет 1,0 (0,8—1,2).

ПВ в виде % по Квику используется как скрининговый тест в оценке плазменного гемостаза (внешний путь активации) в комплексе с АЧТВ и особенно полезен для выявления печеночных нарушений. МНО в скрининговой оценке не значимо, так как при значениях около 1,0 к незначительным колебаниям активности факторов нечувствительно. Для контроля терапии антивитамином К-препаратами и подбора дозы, наоборот, должно использоваться только МНО, которое является стандартизованным расчетным показателем и нивелирует разницу в используемом оборудовании и реагентах, делая сопоставимыми результаты, полученные в разных лабораториях.

3. Уровень фибриногена, который широко исследуется в лабораториях, имеет важное диагностическое значение — как показатель белково-синтетической функции печени, белок острой фазы воспаления, прогностический маркер при сердечно-сосудистой патологии.

4. Тромбиновое время оценивает конечный этап свертывания, то есть процесс формирования фибрина, и является довольно стабильным тестом. В программе скрининга имеет малое значение. Он может принести пользу в ограниченном количестве случаев дисфибриногенемии, гипофибриногенемии, гепаринизации, при наличии продуктов деградации фибрина/фибриногена, которые задерживают процесс полимеризации, а также для выявления действия новых антикоагулянтов — дабигатрана.

5. D-димер в большей степени целесообразно рассматривать в программе диагностики тромбозов и выявления предтромботических состояний (см. ниже), но может быть использован в оценке геморрагической ситуации, так как выступает как показатель тромбинемии при развитии тромбгеморрагических ослож-

нений. Включение данного исследования в контексте кровотечений особенно важно в динамике острой ситуации, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в хирургической практике. В то же время для исключения ложноположительных результатов в диагностике тромбозов необходимо с осторожностью и взвешенно относиться к результатам данного измерения.

Интегральная оценка состояния свертывания крови, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в операционной, в ожоговых отделениях, в родильных домах, в отделениях трансплантации, может и должна проводиться с помощью глобальных методик, которые оценивают совокупно во взаимодействии все компоненты системы гемостаза одновременно с целевым измерением конечного результата гемостатических реакций. Одним из наиболее распространенных и валидированных методов является тромбоэластография/тромбоэластометрия.

Таким образом, использование структурированного подхода позволяет уже на начальном этапе выявить основную (или наиболее вероятную) причину кровотечения и сузить зону поиска ответственных механизмов. Могут рассматриваться варианты нарушений, требующие дальнейших дополнительных исследований:

- тромбоцитопения,
- тромбоцитопатия,
- коагулопатия, за счет недостаточности факторов, или гемодилюционная,
- синдром ДВС,
- заболевания печени,
- чрезмерная антикоагуляция и др.

Последующее клиническое решение включает выбор программы дообследования, диагностики основного заболевания, назначение гемостатической терапии. Дополнительные тесты в оценке плазменного гемостаза: опре-

деление активности факторов свертывания крови, активности и антигена фактора Виллебранда.

Приобретенные нарушения системы гемостаза, связанные с геморрагическими проявлениями, встречаются намного чаще, чем врожденные. Геморрагические проявления могут сопровождать патологию печени, заболевания щитовидной железы, быть спровоцированы также приемом лекарственных препаратов, таких как оральные антикоагулянты, гепарины, фибринолитики, аспирин, цитостатики и др.

Геморрагии, сопровождающие синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), осложняющий многие заболевания, обусловлены системной активацией свертывания, формированием внутрисосудистых депозитов фибрина и потреблением факторов свертывания и тромбоцитов. Иногда эта активация умеренно выражена и бессимптомна, но в более тяжелых формах она может преобладать в клинической картине и проявляться в виде кровоточивости и/или тромбозов.

При различных причинах возникновения синдрома ДВС патофизиологические механизмы схожи: 1) генерация тромбина *in vivo*, 2) распространение и постоянное поддержание активности этого процесса, 3) сопутствующая активация воспалительного каскада, 4) повреждение эндотелия в микрососудистом русле.

В настоящее время не существует какого-то одного теста, который мог бы однозначно подтвердить или отвергнуть синдром ДВС. В соответствии с современными патогенетическими представлениями необходимо базироваться на клинической картине и диагнозе, также принимая во внимание и лабораторные исследования. Синдром ДВС является очень динамичным процессом, следовательно, в оценке больного мы должны успевать проследить этот динамизм. Таким образом, сочетание

клинического наблюдения и панели лабораторных тестов с обязательным их повторением позволяет с уверенностью ставить диагноз в большинстве случаев. Диагноз синдрома ДВС должен быть обоснован комбинацией исследований: количество тромбоцитов, общие клоттинговые тесты (АПТВ, протромбиновое время), исследование активности 1–2 факторов свертывания и ингибиторов (антитромбина) и тесты для обнаружения продуктов деградации фибрина. Выполнение исследований в динамике значительно важнее, чем единичные лабораторные тесты.

Решающим в диагностике ДВС является определение выявления молекулярных свидетелей формирования фибрина. Для этой цели широко используется D-димер, хотя он не именован конкретно ни в одной диагностической шкале. Более специфично исследование растворимого фибрина в плазме методом имунотурбидиметрии с латексным усилением. В основе теста лежит реакция «антиген — антитело» со строго определенными моноклональными антителами. К сожалению, широко распространенный тест РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы), ортофенантролиновый тест, имеет малую клиническую ценность, так как основан на неспецифической химической реакции.

У больных с синдромом ДВС целесообразно дополнительное исследование антитромбина для оценки потребления компонентов противосвертывающей системы.

В некоторых странах предложены собственные расчетные критерии. Так, в Японии в алгоритм диагностики включено большее количество клинических признаков (температура, пульс, частота дыхательных движений, наличие синдрома системной воспалительной реакции). Лабораторные исследования дополнены показателями клинического анализа крови (лейкоциты, сдвиг формулы влево). Однако

основные лабораторные критерии коагуляции немногочисленны и стандартны — тромбоциты, протромбиновое время, фибриноген. Принципиальное отличие шкалы ISTH состоит также в обязательном выявлении и учете возможной причины ДВС, которая в японской шкале не учитывается [5].

Второй клинический синдром патологии гемостаза — тромбозы. В оценке клинической ситуации необходимо иметь в виду локализацию тромбоза — артериальный (обычно — атеротромбоз или тромбоз по иной причине в артериях мелкого и среднего калибра — острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт или критическая ишемия нижних конечностей; реже — тромбоз эмболия) или венозный (обычно — нижние конечности, значительно реже — верхние конечности или сосуды внутренних органов), наличие провоцирующего фактора в виде операции, травмы, тяжелого инфекционно-воспалительного заболевания и/или наличие факторов риска тромбозов с определением вероятной причины и риска рекуррентного тромбообразования. В оценке больного должна быть учтена терапия лекарственными средствами, которые могут провоцировать тромбоз или не предотвращать его в достаточной степени: эстроген-содержащими препаратами, кортикостероидами, L-аспарагиназой, тамоксифеном, антикоагулянтами (в частности, риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении и тромбозов) или антиагрегантами.

Следующий шаг — оценка индивидуального и семейного анамнеза. Необходимо выяснить наличие тромбозов и ишемических сосудистых событий в анамнезе, акушерско-гинекологического анамнеза, тромботические эпизоды и смертельные исходы в молодом возрасте у родственников первой линии.

Количество тромбоцитов может выявить тромбоцитоз. Увеличение количества тромбоцитов в периферической крови носит вторич-

ный характер и может быть связано с реакцией, прежде всего на воспалительный процесс; необходимо помнить об онкогематологических заболеваниях — миелопролиферативном процессе. В последнем случае количество тромбоцитов превышает $1000 \times 10^9/\text{л}$.

Скрининговые тесты плазменного гемостаза не имеют клинического значения в диагностике тромбозов и их риска, так как отражают только 5% генерации тромбина за счет детекции начального этапа свертывания (технологическая особенность). АЧТВ, которое является исключительно важным в определении причин кровоточивости, имеет ограниченные возможности в оценке претромботических состояний или диагностики тромбозов. Многими исследователями на больших группах больных была показана ассоциация укорочения АЧТВ с риском тромбообразования [6]. Однако значение результата для отдельного индивидуума определить трудно. Имеет смысл оценивать его в динамике нескольких измерений или использовать оценку «волнового» варианта АЧТВ (waveform APTT).

Протромбиновый тест. Клинического значения укорочение протромбинового времени и повышения % протромбина по Квику не имеет. Необходимо только помнить, что снижение протромбина (увеличение МНО) у больных с заболеваниями печени отражает гипокоагуляцию, но не исключает риска тромбоза, что является особенностью состояния гемостаза у этих пациентов с сохранением неустойчивого равновесия, способного в любой момент «свалиться» в сторону как кровотечения, так и тромбоза [7].

Уровень фибриногена у больного с тромбозом выступает в качестве маркера активации свертывания крови и белка острой фазы воспаления.

Значение измерения концентрации D-димера в тромботической ситуации трудно пере-

оценить. Особенно важно это исследование у пациента с подозрением на тромбоз при низкой или умеренной вероятности болезни. Д-димер может также выступать в качестве дополнительного маркера эффективности антитромботической терапии [8].

Дополнительная программа лабораторного обследования при наличии тромбоза должна быть направлена на выявление гематологических рисков и подтверждение/исключение наследственной и приобретенной тромбофилии. Показания для проведения такого обследования:

- Непровоцированный характер тромбоза в молодом возрасте (без явного триггерного механизма — операция, травма, длительная иммобилизация и т. д.).
- Рецидивирующий характер.
- Необычная локализация тромбоза (вены верхних конечностей, печеночная, селезеночная вены, то есть не нижние конечности).
- Даже первый эпизод у лиц с семейной историей тромбозов (у родственников первой линии).
- Развитие тромбозов в связи с беременностью, родами, приемом гормональной заместительной терапии или комбинированных оральных контрацептивов.
- Невынашивание беременности, потеря плода во втором и третьем триместре неясной этиологии.

Поиск причин должен идти по нескольким направлениям — выявление генетических факторов риска (наследственной тромбофилии, смешанных вариантов и генов предрасположенности) и обнаружение антифосфолипидного синдрома. Наследственной тромбофилией принято называть наличие факторов, строго предрасполагающих к развитию первого эпизода тромбоза — дефицита антитромбина, протеинов C, S и двух мутаций — гена фактора V (Лейденская мутация) и мутации гена про-

тромбина G20210A. К наследственно детерминированному фактору риска относят также «не 0» группу крови и гипергомоцистеинемию высокого уровня (более 30 мкмоль/л).

Особое место в ряду причин первичных и повторных тромбозов (артериальных и венозных) занимает антифосфолипидный синдром (АФС). В настоящее время разработаны критерии его диагностики, которые включают клинические и лабораторные признаки. К клиническим признакам относится наличие подтвержденных артериальных или венозных тромбозов без признаков воспалительного процесса в сосудистой стенке или синдром потери плода (3 потери по необъяснимой причине на сроке до 10 недель, гибель морфологически нормального плода на сроке после 10 недель или преждевременные роды до 34-й недели по причине тяжелой преэклампсии или эклампсии). Лабораторные признаки включают выявление (в любом сочетании и в высоком или умеренном титре) антикардиолипидных антител (аКЛА) классов IgG/IgM, антител к $\beta 2$ гликопротеину 1 ($\alpha\beta 2$ ГП1А) классов IgG/IgM, волчаночного антикоагулянта (ВА), исследованного в соответствии с международными требованиями двумя лабораторными методами в скрининговом и подтверждающем тестах с представлением результатов в виде нормализованного отношения. Положительный результат лабораторных тестов должен быть подтвержден дважды с интервалом не менее 12 недель. Если относится строго к диагностическим критериям и их наличию, то оказывается, что распространенность АФС невелика, но риск рецидивов у таких пациентов очень высокий и они нуждаются в активной антитромботической терапии. Наиболее уязвимыми являются больные с так называемой тройной позитивностью, то есть определяемыми постоянно аКЛА, $\alpha\beta 2$ ГП1А и ВА.

В таблице 2 представлены данные о распространенности и рисках развития тромбозов у лиц с наследственной тромбофилией и АФС [9].

Таким образом, программа дополнительно лабораторного обследования больного с тромбозом направлена на выяснение причин тромбоза, а также на оценку степени активации свертывания в динамике с целью уточнения прогноза, контроля антитромботической терапии и принятия решения об ее отмене [2].

Оценка причин тромбоза:

1. Антитромбин, протеин С, протеин — связанный и свободный.
2. Генетический анализ на тромбофилию: фактор V Leiden, фактор II G20210A.
3. Гомоцистеин.
4. Группа крови (имеет значение «не 0»).
5. Антифосфолипидный синдром.
6. Наличие воспалительной реакции (С-реактивный белок, клинический анализ крови, провоспалительные цитокины).

Определение маркеров активации свертывания:

1. Фибриноген.
2. Фактор VIII, активность.
3. Фактор Виллебранда, антиген.
4. D-димер количественно.
5. Функциональная активность тромбоцитов (лучше двумя методами).
6. Тест генерации тромбина, который показывает обнадеживающие результаты, но пока используется только в научных целях.

В построении данной программы очень важны сроки и условия проведения исследований. Только генетический анализ может быть проведен в остром периоде тромбоза. Остальные лабораторные тесты должны быть отложены на срок не менее 3 месяцев (минимальный срок лечения острого тромбоза). Причин тому несколько: в остром периоде и на фоне терапии антикоагулянтами могут быть получе-

ны недостоверные результаты функциональных тестов, требуется отмена терапии на несколько дней, что может быть сделано не ранее чем через 3 месяца, а главное — результаты тестов не влияют на тактику первичного лечения тромбоза.

Важнейший раздел лабораторной диагностики в лечении больных с тромбозами — контроль антитромботической терапии, основные принципы которого сводятся к следующему:

1. Исследование функции тромбоцитов при использовании антиагрегантов у больных с артериальными сосудистыми событиями в рутинной клинической практике не показано. Определенную пользу измерение остаточной реактивности тромбоцитов может принести в отдельных группах пациентов — при рецидивировании тромбозов стентов, при геморрагических осложнениях или переходе с одного препарата на другой или замене оригинального препарата на биологический аналог.

2. Контроль нефракционированного гепарина на начальном этапе лечения основывается на АЧТВ. Целевое значение — удлинение в 1,5—2,5 раза по сравнению с нормальной плазмой.

3. Контроль лечебных доз низкомолекулярных гепаринов может быть осуществлен с помощью определения антиХа-активности в отдельных группах больных (беременные, лица с почечной недостаточностью, лица с чрезмерно высокой или низкой массой тела).

4. Лабораторная оценка действия прямых ингибиторов факторов свертывания («новые» пероральные антикоагулянты) не нужна. В отдельных клинических ситуациях (необходимость экстренной операции, кровотечения или для определения приверженности больного лечению) могут быть полезны скрининговые тесты: АЧТВ и тромбиновое время для дабигатрана и протромбиновый тест для рива-

ТАБЛИЦА 2. Распространенность и риски развития тромбозов у лиц с наследственной тромбофилией и антифосфолипидным синдромом

Тромбофилия	Распространенность в популяции	Относительный (абсолютный аннуализированный) риск первого эпизода ВТЭО	Относительный риск повторного тромбоза
Фактор V Лейден, гетерозиготное носительство	2—7%	3,48—5,51 (0,05—0,2%)	1,1—1,8
Фактор V Лейден, гомозиготное носительство	0,06—0,25%	6,79—19,29 (0,8%)	1,8
Мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготное носительство	1—2%	2,25—3,48 (0,13%)	0,7—2,3
Мутация гена протромбина G20210A, гомозиготное носительство	Редко	2,19—20,72	Не определен
Сочетание мутации фактора V Лейден и мутации гена протромбина G20210A (компаунд гетерозигота)	0,1%	1,13—5,04% (0,42%)	2,7
Дефицит протеина C	0,2—0,5%	10 (0,4—2,3%)	1,8
Дефицит протромбина S	0,1—1,7%	9,6 (0,7—3,2%)	1,0
Дефицит антитромбина	0,02%	10—30 (1,2—4,4%)	2,6
Антифосфолипидный синдром	2%	7	1,5—6,8

роксабана и аписабана (удлинение времени непостоянно и недозозависимо). Специальные тесты измерения концентрации с помощью антиХа-активности (для ингибиторов фактора Ха) или определения экаринового/разведенного тромбинового времени (для дабигатрана) пока недоступны в большинстве лабораторий.

5. Контроль терапии антивитамином К-препаратами — протромбиновый тест в виде МНО с поддержанием показателя в целевом диапазоне, в основном от 2,0 до 3,0, реже — 2,5—3,5. Возможно использование портативных коагу-

лометров для самоконтроля приема варфарина со стороны больного.

6. Генетическое исследование полиморфизмов гена CYP2C9 и VKORC1 для оценки риска геморрагических осложнений и более корректного подбора дозы варфарина не поддерживается международными рекомендациями, однако в отдельных исследованиях, в том числе российском исследовании ВАРФАГЕН, показана определенная клиническая польза, возможно, за счет более тщательного ведения включенных в исследование пациентов [10].

7. D-димер должен быть измерен в момент отмены длительной антикоагулянтной терапии и через месяц после отмены с целью прогнозирования риска рецидивов (достоверное увеличение риска и необходимость продления терапии при повышении уровня D-димера) [8].

Таким образом, на основании результатов исследований у больного с тромбозом могут приниматься важнейшие клинические решения: от постановки диагноза до определения рисков рецидивирования с построением соответствующей программы вторичной профилактики и выбора характера терапии.

Геморрагические эпизоды в анамнезе или у ближайших родственников (при условии их прослеживаемости у нескольких лиц) могут явиться показанием к обследованию по программе больного с кровотечением, особенно в

ситуации предстоящего риска кровотечений (оперативное вмешательство, роды).

Семейная история тромбозов или выявленная у родственников первой линии наследственная тромбофилия также может быть основанием для лабораторной оценки гематологических рисков. Однако в этом случае всегда нужно взвесить соотношение пользы, которую можно получить в результате такого обследования, и связанных с ним рисков или неудобств, включая психологическую и экономическую нагрузку, возможную страховую и социальную дискриминацию (при трудоустройстве). Если решение об обследовании принимается, то по его результатам можно целенаправленно строить программу профилактики в ситуациях риска, изменения стиля жизни, планирования беременности и методов контрацепции.



ИСТОЧНИКИ

1. Бокарев И.Н. с соавт. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. Методические рекомендации Ассоциации по тромбозам, гемостазу и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта — Б.А. Кудряшова. М., 2012. 48 с.
2. Грашин Р.А., Вавилова Т.В. Программы и алгоритмы наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза. В кн.: Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. Пособие для врачей под редакцией проф. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 517-564.
3. Пильманов А.Ж., Вавилова Т.В., Мамаев А.Н. Коагулологические исследования. В кн.: Национальное руководство. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. Т. 1. Под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 749-815.
4. Сироткина О.В., Гайковая Л.Б., Кухарчик Г.А., Шабров А.В. Способ оценки эффективности действия антиагрегантных препаратов, влияющих на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1 как в отдельности, так и совместно с антагонистом рецептора АДФ P2Y₁₂ на тромбоцитарных мембранах, на состояние тромбоцитов крови пациента, принимающего антиагрегантные препараты указанной группы. Патент на изобретение №2442167, бюллетень №4 от 10.02.2012.
5. Taylor FB Jr et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Haemostasis*, 2001, Nov, 86(5): 1327-30.
6. Sorensen B, Ingerslev J. Dynamic APTT parameters: applications in thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 10: 244-50.
7. Khoury T, Ayman AR, Cohen J, Daher S, Shmuel C, Mizrahi M. The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion*, 2016, 93: 149-159.
8. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *CHEST Guideline and Expert Panel Report*, 2016, 149(2): 315-352.
9. Stevens S.M. et al Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thrombosis Thrombolysis*, 2016, 41: 154-164.
10. Кропачева Е.С. с соавт. Исследование фармакогенетики варфарина и клопидогрела для оптимизации антитромботической терапии. Пособие для врачей. М., 2015. 71 с.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ АНЕВРИЗМЫ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ С ОРТОТОПИЧЕСКОЙ РЕПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ

А.Е. ЗОТИКОВ, д.м.н., профессор, **А.С. ИВАНДАЕВ**, **А.В. КОЖАНОВА**,
И.Е. ТИМИНА, д.м.н., профессор, **В.М. АЛЕКСАНИАН**
ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Аневризма почечной артерии (АПА) — редкое заболевание, которое обнаруживается в большинстве случаев случайно. Согласно ранним исследованиям, при аутопсии АПА встречалась от 0,01% до 0,09%. При АПА, располагающейся интрапаренхиматозно или в области ворот почки, выполнение эндоваскулярного вмешательства невозможно, а открытая резекция аневризмы может быть крайне затруднена ввиду плохой визуализации, что вынуждает выполнять в большинстве случаев нефрэктомия. Мы хотим представить клинический пример использования экстракорпоральной резекции аневризмы почечной артерии, располагавшейся в воротах почки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аневризма почечной артерии, экстракорпоральная резекция, аутотрансплантация

EXTRACORPORAL RESECTION OF ATHEROSCLEROTIC RENAL ARTERY ANEURYSM WITH RENAL ORTHOTOPIC REPLANTATION

A.E. ZOTIKOV, MD, Prof., **A.S. IVANDAEV**, **A.V. KOZHANOVA**,
I.E. TIMINA, MD, Prof., **V.M. ALEXANYAN**

Vishnevsky Institute of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry
of Health of Russia

Renal artery aneurysm (RAA) is a rare disease that is found in most cases by chance. According to early studies data, detection of RAA in autopsy was accounted for 0.01% to 0.09%. In patients with RAA located intraparenchymatically or in the area of the kidneys, the endovascular intervention cannot be carried out, and open resection of the aneurysm can be extremely difficult due to poor visualization, which makes the surgeons to perform the nephrectomy in most cases. We present a clinical example of the extracorporeal resection of the renal artery aneurysm located in the kidney gates.

KEYWORDS: renal artery aneurysm, extracorporeal resection, autotransplantation

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма почечной артерии (АПА) — редкое заболевание, которое обнаруживается в большинстве случаев случайно. Согласно ранним исследованиям, при аутопсии АПА встречалась от 0,01% до 0,09%. При ангиографии

АПА выявлена в 0,73—0,97% случаях [1, 2]. Наиболее частой причиной АПА является атеросклероз и фиброзно-мышечная дисплазия.

На данный момент существует целый ряд как открытых, так и эндоваскулярных вмешательств при аневризме непосредственно самого ствола почечной артерии [3, 4].

Однако при АПА, располагающейся интра-паренхиматозно или в области ворот почки, выполнение эндоваскулярного вмешательства невозможно, а открытая резекция аневризмы может быть крайне затруднена ввиду плохой визуализации. Продолжительность основного этапа операции, как правило, выходит за рамки допустимо возможного времени тепловой ишемии почки. Данный факт вынуждает выполнять нефрэктомиию, подвергая больного риску развития вытекающих из этого осложнений. Выполнение экстракорпоральной реконструкции почечных артерий в условиях фармакохолодовой ишемии почки может быть единственной альтернативной нефрэктомии. Мы хотим представить клинический пример использования экстракорпоральной резекции аневризмы почечной артерии, располагавшейся в воротах почки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В мае 2017 г. мужчина 61 года был госпитализирован в отделение сосудистой хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗРФ. При поступлении жаловался на тянущие ощущения в правой поясничной области, повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст. Из анамнеза известно, что повышение давления выявлено в 18-летнем возрасте. Описываемые при поступлении тянущие ощущения беспокоят с 2011 г., обследован по месту жительства, патологии не выявлено. В феврале 2017 г. обследован по поводу подъема уровня артериального давления, по данным компьютерной томографии выявлена АПА правой почечной артерии диаметром 22 x 17 мм, от которой отходят 4 ветви.

Объективно АД при поступлении 170/110 мм рт. ст. на фоне приема двойной гипотензивной терапии (Лизиноприл 5 мг 2 р/д,

Индапамид 2,5 мг 1 р/д). Шумовая симптоматика в проекции почечных артерий не определялась. По данным цветного дуплексного сканирования (ЦДС) определяется аневризма правой почечной артерии 22 x 19 мм с повышением линейной скорости кровотока перед аневризмой; внутривисочечный кровоток не изменен. По лабораторным данным отмечается умеренное повышение уровня креатинина до 128 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации 64 mL/min/1,73 m² по MDRD.

Учитывая расположение аневризмы в области ворот почки и отхождение от нее большого числа ветвей, принято решение о выполнении экстракорпоральной резекции АПА с протезированием.

После L-образной лапаротомии выполнен доступ к правой почке по Кохеру. Выделена нижняя полая и правая почечная вены, выделена правая почечная артерия (диаметр до 9 мм). В области ворот почки выделена аневризма, ее максимальный диаметр до 25 мм. Скелетирован мочеточник. После системной гепаринизации пережаты и отсечены почечные артерия и вена. Почка помещена в лоток и обложена ледяной крошкой. В почечную артерию введена канюля, через которую проведена инфузия охлажденного р-ра Кустодиол до получения чистого эксфузата из почечной вены. Далее выполнена резекция АПА, наиболее крупная ветвь была отдельно отсечена, остальные три ветви были отсечены на единой площадке. Сформирован анастомоз между аутовеной и основной почечной артерией по типу конец в бок. В аутовену введено 25 мл р-ра Кустодиол. После этого сформирован второй дистальный анастомоз между площадкой, содержащей 3 почечные ветви, и второй аутовеной по типу конец-В-конец, в вену дополнительно введено 25 мл р-ра Кустодиол. Первая вена была анастомозирована в бок второй. Поочередно анастомозированы

аутовенозный протез со старой культей почечной артерии и почечная вена с ее культей. Время фармакохолодовой ишемии составило 124 минуты (рис. 1).

После пуска кровотока выявлена извитость аутовенозного протеза с образованием острого угла и ослаблением пульсации, дистальнее изгиба. Резецирован избыток аутовены, после чего аутовенозный протез был реплантирован в аутовену, идущую к основной почечной артерии, дистальнее промежуточного анастомоза (рис. 2). Время дополнительной тепловой ишемии составило 24 минуты.

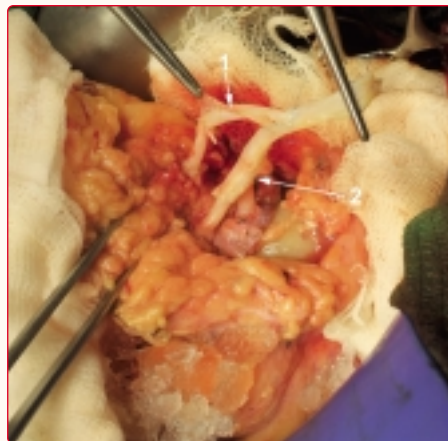
В послеоперационном периоде отмечалось развитие послеоперационного панкреатита и острой почечной недостаточности с ростом уровня креатинина до 280 мкмоль/л, лактата до 2,3 ммоль/л, что потребовало проведение одного сеанса гемодиализа. По данным ЦДС на следующие сутки после операции внутривенный кровоток сохранен, индекс резистентности составил 0,62. При компьютерной томографии выявлен S-образный изгиб протеза, реконструированные артерии проходимы, инфаркт заднего и верхнего сегментов правой почки.

Пациент переведен в профильное отделение на 3-е сутки после операции. На 10-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, уровень креатинина составил 146 мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации 55 mL/min/1,73 m² по MDRD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

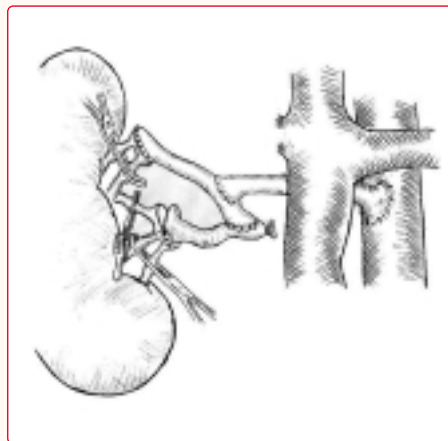
Аутотрансплантация почки впервые была описана Эмерихом Ульманов в 1902 г. в эксперименте [5]. Джеймс Харди в 1963 г. впервые выполнил аутотрансплантацию в клинике у больного с травмой мочеточника [6]. Первую экстракорпоральную резекцию выполнил Ота в 1967 г. [7]. С этого момента данная методика

РИСУНОК 1. Интраоперационное фото



- 1 — аутовена анастомозированная с наиболее крупной почечной ветвью.
2 — анастомоз между аутовеной и артериальной площадкой, содержащей три почечные ветви

РИСУНОК 2. Схема операции



стала применяться при различных нозологиях, но преимущественно у больных с вазоренальной гипертензией. Ввиду достаточно сложной техники большинство публикаций, касающихся

ТАБЛИЦА. Публикации, посвященные ортотопической реплантации почки

	Значение													
Наблюдение (мес)	24	12	44*	нд	8	19*	12*	2	Умер через 9 недель	40*	60	27	21*	9
Другие осложнения	Нет	Нет	Кровотечение – 2 ОН 1	нд	Нет	Нет	Нет	Нет	ОТН, сепсис	ОПН – 7	Нет	ОПН	Нефрэктомия – 2	Нет
Тромбоз/окклюзия	Нет	Нет	Окклюзия у 1 больного через 9 месяцев	нд	Нет	Окклюзия (нефрэктомия) – 2	Окклюзия (нефрэктомия) – 1	Нет	Нет	Окклюзия (нефрэктомия) – 1 Тромбоз ветви – 2	Нет	Нет	Окклюзия – 1	Нет
Нозология	ТМ	ССА	АПА – 6 НАА – 3 ДПА – 2 Опухоль – 1	ВРГ	АПА	АПА	ФМД	Эхинококк	ААА	ВРГ – 40 АПА – 4	ВРГ	ААА	Опухоль	АВМ
Возраст	6	31	45*	Нд	61	54*	47*	44	59	40*	39	75	55*	36
№ почек	1	1	24	11	1	14	5	1	1	44	1	1	37	1
№ больных	1	1	23	11	1	14	5	1	1	41	1	1	37	1
Автор	F.M. Guttman [13]	Hao Zhang [14]	Sung Wan Ham [15]	Richard H. Dean [16]	Gustavo Torres [17]	Adriana Laser [18]	Michele Carmo [19]	R.Tscholl [20]	A.E.P. Cameron [21]	R.J. Stoney [22-28]	Linda M. Reilly [29]	Ali F. Abu Rahma [30]	Теплов А.А. [10-11]	Зотиков А.А. [31]

* — среднее значение, ААА — аневризма брюшного отдела аорты, АВМ — артериовенозная мальформация,

АПА — аневризма почечной артерии, ДПА — изолированная диссекция почечной артерии,

НАА — неспецифический аортоартериит, ОПН — острая почечная недостаточность,

ОТН — острый тубулярный некроз, ССА — синдром средней аорты, ТМ — травма мочеоточника.

ся экстракорпоральных вмешательств, ограничено клиническими наблюдениями или небольшими сериями. Опыт более 30 операций есть только у четырех учреждений [8–11]. Исторически, выполняя первые экстракорпоральные вмешательства, пионеры данной методики позаимствовали уже отработанную трансплантологами методику гетеротопической ауто-трансплантации почки в подвздошную ямку. С нашей точки зрения, данный подход имеет ряд

недостатков по сравнению с ортотопической реплантацией. По данным Tran и соавт., медиана возраста больных, перенесших экстракорпоральное вмешательство, составила 48 лет (12–76), что диктует необходимость сохранения функционирования оперированной почки на протяжении многих лет [9]. Кроме этого, теоретически при ортотопической реплантации характер кровотока в почке будет если не аналогичный, то максимально приближенный к

физиологическому. В данном свете гетеротопическая позиция представляется менее предпочтительной ввиду более частого атеросклеротического поражения подвздошных артерий по сравнению с инфраренальным отделом аорты и, соответственно, потенциально низкой отдаленной проходимостью [12].

В *таблице* представлены данные всех публикаций по экстракорпоральным вмешательствам с ортотопической аутоотрансплантацией почки. Всего с 1972 г. было выполнено 144 ортотопические реплантации почки. Из 143 оперированных почек окклюзия возникла у 8 больных, в 7 (4,89%) пришлось прибегнуть к нефрэктомии. Один летальный исход наступил у пациента, оперированного по поводу аневризмы брюшного отдела аорты с аутоотрансплантацией одной почки, вторая почка интраоперационно была удалена.

Явления острой почечной недостаточности, которые развились у 9 пациентов, полностью регрессировали на фоне проводимой терапии и в дальнейшем не повлияли на развитие хронической болезни почек в отдаленном периоде.

Возвращаясь к нашему клиническому примеру, хочется обратить внимание на следующую:

как правило, после завершения экстракорпорального этапа операции мы выполняем имплантацию культи почечной артерии в аорту, что позволяет позиционировать почку в ране [10, 11]. В данном случае было выполнено протезирование почечной артерии с ветвями, что привело к формированию избыточной длины протеза и его извитости, потребовавшей выполнение повторной артериальной реконструкции. Однако, несмотря на достаточно продолжительный период тепловой ишемии и развившийся на этом фоне инфаркт двух полюсов почки, у пациента отмечается положительная тенденция в виде восстановления адекватного темпа диуреза и снижения уровня креатинина крови.

Данным примером мы хотели продемонстрировать возможность реконструкции тяжелых артериальных поражений почки с использованием экстракорпоральной техники и ортотопической реплантации. Необходимо отметить, что, несмотря на развившийся инфаркт почки, единственной альтернативой «полного излечения» от АПА у больного была нефрэктомия, которая потенциально может привести к более значимым осложнениям.



ИСТОЧНИКИ

1. Tham G, Ekelund L, Herrlin K, et al. Renal artery aneurysm. Natural history and prognosis. *Ann Surg*. 1983; 197: 348-352.
2. Martin RS, Meacham PW, Ditesheim JA, et al. Renal artery aneurysm: selective treatment for hypertension and prevention of rupture. *J Vasc Surg*. 1989; 9: 26-34.
3. Duran M, Hausmann DE, Grabitz K, et al. Reconstruction for renal artery aneurysms using the tailoring technique. *J Vasc Surg*. 2017 Feb; 65(2): 438-443. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.113.
4. Wei X, Sun Y, Wu Y, et al. Management of wide-based renal artery aneurysms using noncovered stent-assisted coil embolization. *J Vasc Surg*. 2017 Sep; 66(3): 850-857. doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.035.
5. Langer RM, Kahan BD. 100 years ago Ullmann's pioneering operation—autotransplantation of the kidney. *Transplant Proc*. 2002 Mar; 34(2): 429-33.
6. Hardy JD. High ureteral injuries: management by autotransplantation of the kidney. *JAMA*. 1963; 184: 97e101.
7. Ota K, Mori S, Awane Y, et al. Ex situ repair of renal artery for renovascular hypertension. *Arch Surg*. 1967 Mar; 94(3): 370-3.
8. Duprey A, Chavent B, Meyer-Bisch V, et al. Ex vivo Renal Artery Repair with Kidney Autotransplantation for Renal Artery Branch Aneurysms: Long-term Results of Sixty-seven Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Jun; 51(6): 872-9. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.017.
9. Tran G, Ramaswamy K, Chi T, et al. Laparoscopic Nephrectomy with Autotransplantation: Safety, Efficacy and

- Long-Term Durability. *J Urol*, 2015 Sep, 194(3): 738-743. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.089.
10. Джеральд ГД, Микич. Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутоотрансплантацией при локализованной форме заболевания. *Онкоурология*, 2007, 3: 16-20.
11. Грицкевич А.А., Мирошкина И.В., Пьяникин С.С. и др. Экстракорпоральная резекция почки в условиях фармакологической ишемии при почечно-клеточном раке. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2017, 1: 42-47. Doi: 10.17116/hirurgia2017142-47.
12. Состояние сосудистой хирургии в 2016 году. Москва, 2017 г.
13. Guttman FM, Homsy Y, Schmidt E. Avulsion injury to the renal pedicle: successful autotransplantation after «bench surgery». *J Trauma*, 1978 Jun, 18(6): 469-71.
14. Hao Zhang, Fang-da Li, Hua-liang Ren, et al. Aortic bypass and orthotopic right renal autotransplantation for midaortic syndrome: a case report. *BMC Surg*, 2014 Nov 5, 14: 86. doi: 10.1186/1471-2482-14-86.
15. Sung Wan Ham, Fred A. Weaver. Ex vivo renal artery reconstruction for complex renal artery disease. *J Vasc Surg*, 2014 Jul, 60(1): 143-50. doi: 10.1016/j.jvs.2014.01.061.
16. Curtis A. Anderson, Kimberley J. Hansen, Marshall E. Benjamin, et al. Renal artery fibromuscular dysplasia: Results of current surgical therapy. *J Vasc Surg*, 1995 Sep, 22(3): 207-15.
17. Gustavo Torres, Thomas T. Terramani, Fred A. Weaver. Ex Vivo Repair of a Large Renal Artery Aneurysm and Associated Arteriovenous Fistula. *Ann Vasc Surg*, 2002 Mar, 16(2): 141-4.
18. Laser A, Flinn WR, Benjamin ME. Ex vivo repair of renal artery aneurysms. *J Vasc Surg*, 2015 Sep, 62(3): 606-9. doi: 10.1016/j.jvs.2015.03.070.
19. Carmo M, Bower TC, Mozes G, et al. Surgical Management of Renal Fibromuscular Dysplasia: Challenges in the Endovascular Era. *Ann Vasc Surg*, 2005 Mar, 19(2): 208-17.
20. Tscholl R, Ausfeld R. Renal replantation (orthotopic autotransplantation) for echinococcosis of the kidney. *J Urol*, 1985 Mar, 133(3): 456-7.
21. Cameron AEP, Graham JC, Hamilton WAP, et al. Suprarenal Aortic Aneurysm: An Unsuccessful Attempt at Renal Autotransplantation. *Angiology*, 1982 Dec, 33(12): 806-10. DOI: 10.1177/000331978203301206.
22. Belzer FO, Salvatierra O, Palubinskas A, et al. Ex Vivo Renal Artery Reconstruction. *Ann Surg*, 1975 Oct, 182(4): 456-63.
23. Stoney RJ, Silane M, Salvatierra O Jr. Ex Vivo Renal Artery Reconstruction. *Arch Surg*, 1978 Nov, 113(11): 1272-8.
24. Stoney RJ, De Luccia N, Ehrenfeld WK, et al. Aortorenal Arterial Autografts Long-term Assessment. *Arch Surg*, 1981 Nov, 116(11): 1416-22.
25. Kent KC, Salvatierra O, Reilly LM. Evolving Strategies for the Repair of Complex Renovascular Lesions. *Ann Surg*, 1987 Sep, 206(3): 272-8.
26. Salvatierra O Jr, Olcott C, Stoney RJ. Ex vivo renal artery reconstruction using perfusion preservation. *J Urol*, 1978 Jan, 119(1): 16-9.
27. Stoney RJ, Olofsson PA. Aortorenal Arterial Autografts: The Last Two Decades. *Ann Vasc Surg*, 1988 Apr, 2(2): 169-73.
28. Murray SP, Kent C, Salvatierra O, Stoney RJ. Complex branch renovascular disease: Management options and late results. *J Vasc Surg*, 1994 Sep, 20(3): 338-45.
29. Reilly LM, Cunningham CG, Maggisano R, et al. The role of arterial reconstruction in spontaneous renal artery dissection. *J Vasc Surg*, 1991 Oct, 14(4): 468-77.
30. AbuRahma AF, DeLuca JA, Sankari B. Orthotopic kidney autotransplantation to facilitate repair of a recurrent pararenal aortic aneurysm. *Surgery*, 1996 Feb, 119(2): 230-4.
31. Зотиков А.Е., Адыхасев З.А., Теплов А.А. и др. Использование техники ex vivo у пациента с артериовенозной мальформацией почек при осложнении эндоваскулярного лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2017, 23(2).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ

(результаты проспективного 10-летнего наблюдения)

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н., О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, к.м.н.,

А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, профессор, д.б.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий имеют показания для длительной терапии пероральными антикоагулянтами. Антагонисты витамина К продолжают оставаться основными препаратами для рутинной клинической практики. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за больными с фибрилляцией предсердий, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота всех нарушений мозгового кровообращения составила 2,59 на 100/пациенто-лет. Терапия варфарином способствовала тому, что среди нарушений мозгового кровообращения, произошедших на протяжении терапии, преобладали нефатальные события. Частота фатальных ишемических инсультов за 10 лет наблюдения составила 0,91 на 100/пациенто-лет. Значение времени нахождения в пределах целевого диапазона (TTR) < 70% повышало относительный риск развития ишемических нарушений мозгового кровообращения

в 2,77 раза (95% ДИ 1,367—5,633) по сравнению с больными со средним значением TTR ≥ 70%. Результаты исследования демонстрируют, что среди пациентов, имевших средние значения TTR ≥ 70%, без ишемических нарушений мозгового кровообращения в течение 10 лет прожили 86,5% больных. Отдельный анализ пациентов высокого тромбозмобилического риска (имевших 4 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc) показал, что достижение TTR ≥ 70% способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов. По результатам пошагового дискриминантного анализа было выявлено, что предикторами развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (инсультов и транзиторных ишемических атак) у больных, получающих терапию варфарином, являются исходное снижение когнитивных функций, инсульт в анамнезе и значения TTR < 70%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, ишемический инсульт, эффективность терапии, МНО, TTR

THE EFFICACY OF LONG-TERM WARFARIN THERAPY: THE IMPACT ON THE INCIDENCE OF ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISORDERS AND CLINICAL PREDICTORS OF DEVELOPING SUCH DISORDERS. (Results of a prospective 10-year follow-up study).

E.S. KROPACHEVA, PhD in medicine, O.A. ZEMLYANSKAYA, PhD in medicine, A.B. DOBROVOLSKY, Biol.D, Prof., E.P. PANCHENKO, MD, Prof. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budget Organization "National Medical Research Centre of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Atrial fibrillation (AF) is the most common indication for the long-term oral anticoagulation therapy. For several decades, vitamin K antagonists have been the mainstay of routine clinical practice.

A prospective 10-year follow-up of patients with atrial fibrillation receiving warfarin therapy showed that the incidence of all cerebral circulation disorders was 2.59 per 100 patient-years. The warfarin therapy contributed to the prevailing of non-fatal events among the cerebral circulation disorders which occurred during the therapy. The incidence of fatal ischemic strokes was 0.91 per 100 patient-years over the 10-year follow-up study.

If the duration of a patient within the target therapeutic range (TTR) was <70%, it increased the relative risk of

ischemic cerebrovascular disorders by 2.77 times (95% CI 1.367--5.633) compared with patients with a mean value of TTR ≥ 70%.

The study demonstrated that 86.5% of patients with the mean TTR values ≥ 70% had no ischemic cerebrovascular disorders for 10 years. A separate analysis of patients with high thromboembolic risk (who had 4 or more points on the CHA2DS2-VASc) showed that achieving a TTR ≥ 70% resulted in 70.7% patients who had no stroke for 10 years.

The stepwise discriminant analysis revealed that the initial cognitive function decline, history of stroke and TTR <70% were predictors of developing ischemic cerebrovascular disorders (strokes and transient ischemic attacks) in patients receiving warfarin.

KEYWORDS: warfarin, ischemic stroke, efficacy of therapy, INR, TTR

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее грозными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) — самого распространенного нарушения ритма сердца являются ишемический инсульт (ИИ) и системные тромбоэмболии. С учетом преходящих нарушений мозгового кровообращения, а также «немых» инсультов, выявляемых ретроспективно с помощью компьютерной томографии, частота мозговой ишемии у этой категории больных составляет около 7% в год [1–3]. В большинстве случаев инсульт у больных ФП обусловлен тромбоэмболией из ушка или полости левого предсердия и отличается плохим прогнозом ввиду большого неврологического дефицита и высокой летальности [4].

В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов врачу для профилактики ИИ и системных эмболий у больных ФП доступны антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты [1, 2]. Долгое время варфарин был единственным таблетированным антикоагулянтом, но и в настоящее время он по-прежнему является основным препаратом для рутинной клинической практики, чей опыт назначения в рамках доказательной медицины исчисляется десятилетиями. Однако наличие узкого терапевтического окна, необходимость мониторингирования и трудности с поддержанием Международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне ограничивают применение варфарина в широкой клинической практике. В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином, — показатель TTR, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70%.

Цель настоящего исследования — на основании проспективного наблюдения за пациен-

тами с ФП, получающими терапию варфарином, оценить частоту развития фатального и нефатального ИИ, а также выявить клинические предикторы их развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ РК НПК МЗ РФ (в настоящее время — НМИЦ кардиологии МЗ РФ) на протяжении последних 15 лет создавалась система патронажа, и осуществляется проспективное наблюдение за больными, принимающими антагонисты витамина К. Настоящий фрагмент представляет собой результаты 10-летнего наблюдения (в среднем $7,2 \pm 4,8$ года) за 275 пациентами с ФП, получающими длительную терапию варфарином. Всем пациентам варфарин назначался в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировались 1 раз в 4–6 нед. Всем пациентам подбирались гипотензивная, антиаритмическая, антиангинальная терапия, которую пациенты продолжали принимать в дальнейшем, при необходимости терапию корректировали во время ежемесячных визитов. При наличии гиперлипидемии и сахарного диабета (СД) давались липидснижающие и сахароснижающие препараты.

Основой проводимого анализа послужили данные клинико-лабораторного обследования, информация о сопутствующей терапии, а также значения МНО на протяжении всего периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

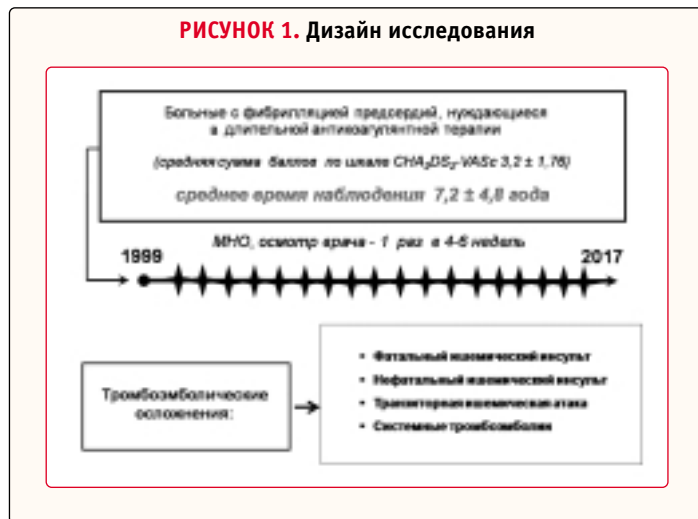
Конечные точки: на протяжении периода наблюдения фиксировались фатальные и нефатальные тромбоэмболические осложнения в соответствии со следующими критериями:

1. Ишемический инсульт. Диагноз ставился клинически на основании наличия очаговых или общемозговых нарушений, развившихся внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сохранявшихся не менее 24 ч или закончившихся

ных функций в течение 24 ч (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии).

3. Системные тромбозы. Диагноз ставился на основании клинической картины (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии), данных дуплексного сканирования, сцинтиграфии, мультиспиральной компьютерной томографии.

РИСУНОК 1. Дизайн исследования



смертью больного в эти или более ранние сроки (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии), а также на основании результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, данных аутопсии. Несмотря на стандартное кардиологическое обследование, включающее в себя в том числе дуплексное сканирование сонных артерий, дифференциальная диагностика этиологии ИИ (кардиоэмболия, атеротромботический) не проводилась, в связи с чем все ИИ были расценены как конечная точка.

2. Транзиторная ишемическая атака (ТИА). Диагноз ТИА ставился клинически в случае возникновения очаговых или общемозговых нарушений, развившихся внезапно вследствие ОНМК с полным восстановлением нарушен-

Plus (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Значение TTR (Time in Therapeutic — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне рассчитывалось традиционным методом — как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлялся в виде процентов.

Оценка когнитивных нарушений. Для оценки когнитивных нарушений использовалась методика «Мини-Ког», включающая в себя оценку кратковременной памяти (запоминание и воспроизведение 3-х слов) и тест зрительно-пространственной координации (тест «рисование часов»). Результаты теста оценивались качественным образом: есть или нет нарушений когнитивных функций, не предусма-

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего n = 275
Возраст, лет (M ± SD)	64,6 ± 8,8
Возраст > 75 лет, n (%)	33(12)
Мужчины/женщины, n (%)	154/121 (56/44)
Персистирующая форма фибрилляции предсердий, n (%)	21 (7,6)
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)	254 (92,4)
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc (M ± SD)	3,2 ± 1,76
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc = 0-1, n (%)	42 (15,3)
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc = 2-3, n (%)	108 (39,3)
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 4-х, n (%)	125 (45,4)
Ишемический инсульт / системные эмболии в анамнезе, n (%)	49 (17,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	222 (80,7)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время), n (%)	94 (34,2)
Операция реваскуляризации миокарда в анамнезе (ЧКВ или АКШ), n (%)	41 (14,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	70 (25,5)
Сахарный диабет, n (%)	76 (27,6)
Атеросклеротическое поражение хотя бы одного сосудистого бассейна (сонные артерии или коронарные артерии, или артерии нижних конечностей), n (%)	131 (47,6)
Скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м2, n (%)	27 (9,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	11 (4,0)
Снижение когнитивных функций, выявленное по методике «Мини-Ког», n (%)	68 (24,7)
Монотерапия варфарином, n (%)	215 (78,2)
Сочетание варфарина с одним или двумя ангиагрегантами (аспирин или клопидогрел), n (%)	60(21,8)
Среднее TTR, % (M ± SD)	74,5 ± 8,82
Больные, имевшие среднее TTR <50%, n (%)	3 (1,1%)
Больные, имевшие среднее TTR 50—60%, n (%)	12 (4,4%)
Больные, имевшие среднее TTR 60—70, n (%)	91 (33,1%)
Больные, имевшие среднее TTR 70—80%, n (%)	79 (28,7%)
Больные, имевшие среднее TTR 80—90%, n (%)	61 (22,2%)
Больные, имевшие среднее TTR ≥ 90%, n (%)	29 (10,5%)
ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аортокоронарное шунтирование, TTR Time in Therapeutical Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне.	

тривали балльной градации по степени выраженности когнитивных нарушений.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ Statistica 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий были использованы непараметрический критерий Манна — Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2 -квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовались процедура пошагового дискриминантного анализа и расчет относительного риска развития данного осложнения. Использовались общепринятые критерии достоверности различий.

Клиническая характеристика больных.

В исследование было включено 275 больных (154 мужчины и 121 женщина) в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст составил $64,6 \pm 8,8$ года). В подавляющем большинстве случаев отмечалась постоянная форма ФП. Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*.

Средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила $3,2 \pm 1,76$. Практически половина пациентов (45,5%) относились к категории высокого риска инсульта (4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc). Среди 42 пациентов, относящихся к категории низкого риска (0—1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), 14 пациентов не имели дополнительных факторов риска инсульта, и назначение варфарина у них было обусловлено выявлением тромбоза в ушке левого предсердия по результатам чреспищеводной ЭхоКГ.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (у 80,7%). Практически каждый третий пациент имел ИБС, 14,9% перенесли операцию реваскуляризации миокарда (в большинстве случаев — эндоваскуляр-

ные вмешательства), в связи с чем каждый пятый получал сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами. У каждого четвертого больного были признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) и СД. Нарушение функции почек со снижением уровня СКФ < 60 мл/мин исходно отмечалось у 9,8% пациентов.

Среднее значение TTR, отражающее адекватность антикоагулянтной терапии, было $74,5 \pm 8,82$, при этом в требуемом целевом диапазоне находилось 61,5% больных. У пациентов среднее значение TTR было ниже 70%. Большинство составляли пациенты, уровень антикоагуляции у которых укладывался в диапазон TTR 60—70%. У 5,5% пациентов средние значения TTR были $< 60\%$ (*табл. 1*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

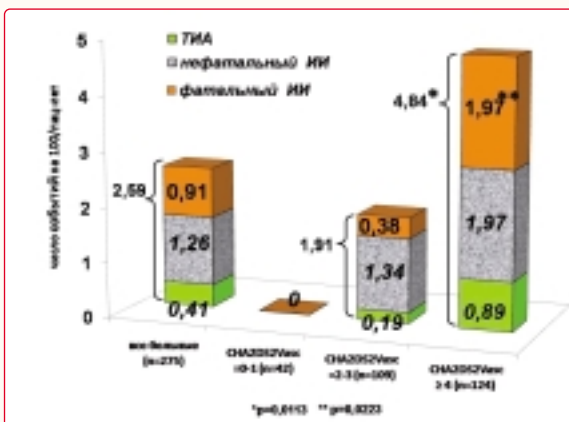
За все время наблюдения у 29 пациентов было зарегистрировано 37 НМК: у 13 пациентов — фатальные (из них у 6 пациентов развитие фатального предшествовало развитию нефатального инсульта), у 24 — нефатальные ишемические события (инсульты и ТИА). Системных нецеребральных тромбоэмболических осложнений за все время наблюдения отмечено не было. Таким образом, частота всех НМК в пересчете на 100/пациенто-лет составила 2,59, а частота фатальных ИИ — 0,91 на 100/пациенто-лет (*рис. 2*).

За 10 лет наблюдения у больных низкого риска не было отмечено тромбоэмболических осложнений.

При анализе частоты ИИ и ТИА была выявлена прямая зависимость развития неблагоприятных событий от тяжести по шкале CHA₂DS₂-VASc (*рис. 2*).

Частота всех НМК за 10 лет терапии варфарином у больных умеренного риска составила 1,91 на 100/пациенто-лет.

РИСУНОК 2. Частота ишемических инсультов на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от балла по шкале CHA₂DS₂-VASc



* $p = 0,0113$ между частотой всех НМК в группе CHA₂DS₂-VASc ≥4,0 ($n = 124$) и частотой всех НМК в группе CHA₂DS₂-VASc 0-3 ($n = 151$).

** $p = 0,0223$ между частотой фатальных инсультов в группе CHA₂DS₂-VASc ≥4,0 ($n = 124$) и частотой фатальных инсультов в группе CHA₂DS₂-VASc 0-3 ($n = 151$).

ИИ — ишемический инсульт,
ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Наибольшее число всех НМК было отмечено у больных высокого риска, имевших 4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. В этой группе пациентов частота всех неблагоприятных событий составила 4,84 против 1,91 на 100/пациенто-лет у больных умеренного риска (с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 2—3). В наибольшей степени данная закономерность отмечалась при отдельной оценке фатальных инсультов — их частота в группе пациентов высокого риска ставила 1,97 на 100/пациенто-лет, что было в 4 раза выше, чем в подгруппе больных умеренного риска.

Среди НМК, произошедших на протяжении периода терапии варфарином, преобладали нефатальные события над фатальными в соотношении 2:1. Данная тенденция оказалась воспроизводима и при отдельной оценке событий, произошедших у пациентов без инсульта в анамнезе, и у больных, перенесших НМК к моменту включения в исследование.

Однако «вклад» больных с ИИ в анамнезе в общее число развившихся НМК на фоне терапии был достоверно выше. Среди пациентов,

перенесших НМК до назначения варфарина, у 28,6% развились НМК, тогда как среди пациентов без ИИ в анамнезе таких было в 4 раза меньше ($p = 0,0001$). Диаграмма представлена на рисунке 3.

РИСУНОК 3. Влияние 10-летней терапии варфарином на частоту нарушений мозгового кровообращения у больных, перенесших инсульт и без инсульта в анамнезе



ИИ — ишемический инсульт,
НМК — нарушение мозгового кровообращения

При однофакторном анализе было выявлено, что больные, перенесшие ИИ и пережившие период наблюдения без НМК, не отличались по полу и возрасту, а также по частоте основных факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний (табл. 2). Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc в подгруппе больных, перенесших ИИ на фоне терапии, был достоверно выше и составил $4,45 \pm 1,42$ против $3,13 \pm 1,72$ среди пациентов, переживших период наблю-

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика больных, перенесших нарушения мозгового кровообращения на протяжении терапии варфарином и переживших период наблюдения без неблагоприятных событий

Показатель	Больные, пережившие ИИ или ТИА на фоне терапии варфарином, n = 29	Больные, не имевшие ИИ или ТИА на фоне терапии варфарином, n = 246	p
Возраст, лет (M ± SD)	66,5 ± 6,38	64,4 ± 7,52	0,878
Возраст ≥ 75 лет (%)	14,0	11,7	0,272
Мужчины/женщины (%)	42,9/57,1	53,1/44,9	0,662
Артериальная гипертензия (%)	96,4	80,2	0,887
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	20,7	35,8	0,140
Хроническая сердечная недостаточность (%)	21,4	25,9	0,372
Сахарный диабет (%)	25	27,9	0,337
Ишемический инсульт в анамнезе (%)	46,4	12,9	0,0001
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M ± SD)	4,45 ± 1,42	3,13 ± 1,72	0,0371
балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4 (%)	67,9	39,5	0,0097
Снижение когнитивных функций, выявленное по методике «Мини-Ког» (%)	62,1	20,3	0,0001
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м ² (%)	75,8 ± 25,4	92,8 ± 23,4	0,039
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м ² (%)	20,7 (6)	8,5 (21)	0,0489
Потребность в коррекции гипотензивной терапии более чем 1 раз в год (%)	24,1	11,8	0,072
Недостижение целевых значений гликемии у больных с СД (%)	20,6	6,5	0,0182
Среднее значение TTR	68,4 ± 10,9	75,7 ± 8,6	0,067
Среднее значение TTR < 70%	65,5	35,4	0,037

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне.

дения без осложнений. Процент больных, относящихся к категории очень высокого риска (≥ 4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc), также в этой подгруппе больных был достоверно выше — 67,9% против 39,5%.

По результатам однофакторного анализа параметрами, связанными с развитием НМК на фоне терапии варфарином, были ИИ в анамнезе и исходное снижение когнитивных функций. Также отмечалась достоверная связь развития НМК с недостижением целевых значений гликемии у больных с СД. Негативным значением в отношении развития инсульта и ТИА обладало снижение почечной функции. У больных, перенесших НМК за время терапии варфарином, были достоверно более низкие исходные значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), также в этой группе больных было больше пациентов, значение СКФ у которых было < 60 мл/мин/1,73 м².

При оценке уровня антикоагуляции было выявлено, что у больных, перенесших НМК, отмечались более низкие значения TTR — $68,4 \pm 10,9$ против $75,7 \pm 9,6$. При детальной оценке было выявлено, что среди этих больных среднее значение TTR $< 70\%$ отмечалось у 65,5% больных, что было достоверно больше, чем в группе больных, переживших период наблюдения без осложнений.

С учетом высокой значимости достижения целевых значений МНО при терапии варфарином нами был проведен анализ дожития пациентов без развития НМК в зависимости от уровня TTR, с расчетом относительного риска развития данного осложнения. В статистическую процедуру расчета были включены все НМК — как фатальные, так и нефатальные, включая ТИА.

Среди пациентов, имевших средние значения TTR $\geq 70\%$, без ишемических НМК в течение 10 лет прожили 86,5% больных. Недостижение адекватного уровня антикоагуляции

РИСУНОК 4. Дожитие без нарушений мозгового кровообращения в течение 10 лет терапии варфарином в зависимости от нахождения МНО в пределах целевого диапазона

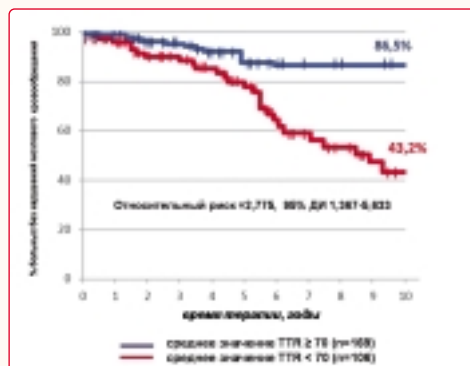
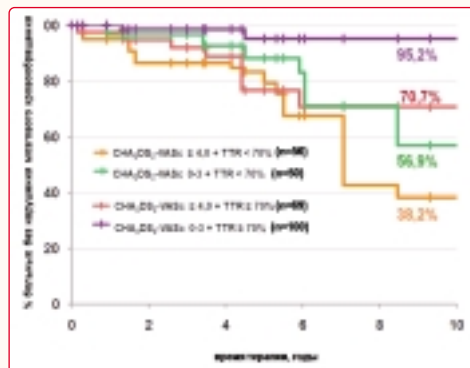


РИСУНОК 5. Дожитие без НМК в течение 10 лет терапии варфарином в зависимости от нахождения МНО в пределах целевого диапазона у пациентов разного риска (по шкале CHA₂DS₂-VASc)



Для удобства восприятия указаны не все цензурированные значения

привело к тому, что процент больных, проживших 10 лет без развития НМК, был ниже в 2 раза и составил 43,2%. Было выявлено, что среднее значение TTR $< 70\%$ достоверно повы-

шало риск развития ишемических НМК в 2,77 раза (рис. 4).

Нами также был проведен отдельный анализ кривых дожития без НМК у больных высокого риска (балл по шкале CHA₂DS₂-VASc $\geq$ 4,0) по сравнению с больными низкого — умеренного риска. Увеличение риска инсульта на фоне нецелевых значений антикоагуляции сохраняло свою значимость и при отдельной оценке больных различной степени риска (рис. 5). Так, среди больных умеренного риска, имевших средние значения TTR < 70%, 10 лет без НМК прожили 56,9% больных. Наихудший прогноз при недостижении адекватного уровня антикоагуляции демонстрировали больные высокого риска — среди них дожитие без НМК за 10 лет составило 38,2%.

Но с практической точки зрения наиболее важен тот факт, что достижение целевых значений МНО в группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (имевших $\geq$ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов.

С целью поиска предикторов развития всех НМК (фатального и нефатального инсульта и ТИА) у больных на фоне длительной терапии варфарином был проведен пошаговый дискриминантный анализ. Показатели, значение р для которых по результатам однофакторно-

го анализа составило <0,2, были включены в процедуру пошагового дискриминантного анализа. Ими оказались следующие параметры: ИИ в анамнезе, исходное снижение когнитивных функций, недостижение целевых значений гликемии у больных с СД, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc $\geq$ 4, среднее значение TTR < 70%, потребность в коррекции гипотензивной терапии более чем 1 раз в год и величина СКФ (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м².

Предикторами развития ИИ и ТИА у больных, получающих терапию варфарином, по результатам пошагового дискриминантного анализа выступили снижение когнитивных функций, ИИ в анамнезе и средние значения TTR < 70% (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех типов ИИ кардиоэмболический связан с наиболее плохим прогнозом, что обусловлено высокой частотой инвалидизации и смерти [1—4]. ФП — основная причина развития кардиоэмболических ИИ. С учетом прямой зависимости возникновения ФП от возраста пациентов проблема предотвращения кардиоэмболического инсульта у больных с ФП представляет собой не только актуальную медицинскую, но и социальную задачу. Препаратами, назначаемыми с целью первичной и вто-

ТАБЛИЦА 3. Предикторы развития нарушений мозгового кровообращения (фатального и нефатального ишемического инсульта и ТИА) у больных, длительно принимающих варфарин

Дискриминантный анализ		
Признак	F-remove	p-level
Исходное снижение когнитивных функций, выявленное по методике «Мини-Ког»	7,35	0,0073
Ишемический инсульт в анамнезе	5,6	0,013
Среднее значение TTR на фоне терапии варфарином < 70%	3,94	0,034

ричной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, являются антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты [1–3]. Во многих клинических ситуациях варфарин по-прежнему является основным препаратом для рутинной клинической практики. Так, по результатам обсервационных исследований он назначался от трети до половины всех больных с впервые выявленной ФП [5–7].

Наше исследование было начато в то время, когда антагонисты витамина К не имели альтернативы в качестве препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. При этом больные нашего исследования не являются искусственно отобранной когортой, а представляют собой традиционных пациентов врача-кардиолога. При сравнении с данными других исследований и регистров, посвященных рутинной практике [6–10], пациенты нашей выборки моложе, но в большинстве своем тяжелее. Их средний возраст составил 64,6 года, число пациентов старше 75 лет — лишь 12%, но при этом средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsC составила $3,2 \pm 1,76$. Практически половина пациентов (45,5%) относилась к категории высокого риска инсульта, имея ≥ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsC. Данная клиническая картина может быть обусловлена длительным анамнезом плохо контролируемой артериальной гипертензии и ранним началом ИБС. Большинство пациентов перед включением в исследование не получали никакой антитромботической терапии, в т. ч. и аспирин.

Клиническая характеристика больных, а также длительный период наблюдения позволяют предположить более высокую частоту развития ИИ, чем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В нашем исследовании частота всех НМК в пересчете на 100/пациенто-лет составила 2,59, что выше, чем среди пациентов, принимавших варфарин

в рамках РКИ [11–13]. Среди возможных причин, объясняющих данный факт, может быть как высокая частота распространенности факторов риска, так и фиксирование всех ИИ на протяжении наблюдения. С учетом среднего возраста больных ФП, а также частоты сопутствующих заболеваний, следует отметить, что тромбоэмболия не всегда является причиной инсульта у данной категории больных. У пациента с ФП, имеющего атеросклеротическое поражение аорты, брахицефальных артерий, существует вероятность развития атеротромботического инсульта. По данным исследования SPAF, 24% перенесенных инсультов были классифицированы как некардиоэмболические [14]. В нашем исследовании 47,6% больных имели атеросклероз различных бассейнов, что не позволяет во всех случаях твердо установить механизм НМК. В связи с этим все НМК (в т. ч. и, вероятно, некардиоэмболического происхождения) считались конечными точками.

Несмотря на меньшую частоту инсультов в группе варфарина, продемонстрированную в клинических исследованиях [11–13], когортные исследования и регистры, выполненные в реальной клинической практике, демонстрируют схожую с нашими данными частоту событий при длительном наблюдении [8, 10, 15–17]. Так, в исследовании [16], включавшем пациентов с ФП, подвергнутых плановым чрескожным коронарным вмешательствам, частота ИИ составила 2,6% в год, что согласуется с нашими данными.

Среди НМК, произошедших на в период терапии варфарином, преобладали нефатальные события. Действительно, ИИ на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, характеризуются меньшей тяжестью и лучшим прогнозом [10, 17–18], что позволяет говорить о том, что варфарин способен не только снизить частоту развития инсульта, но и уменьшить тяжесть его проявлений.

Важным с практической точки зрения представляется тот факт, что влияние терапии варфарином на тяжесть происходящих НМК оказалось воспроизводимым и при отдельной оценке больных с инсультом в анамнезе, что говорит об эффективности терапии и у такой тяжелой категории больных. Однако при отдельной оценке данной группы пациентов было выявлено, что повторные НМК у этой категории за 10 лет наблюдения были отмечены у 28,6%. Перенесенный инсульт в анамнезе является независимым фактором риска повторных НМК [1–3, 19]. Так, по данным работ, посвященных краткосрочному прогнозу больных с ФП, перенесших острый инсульт, выявлено, что частота повторных инсультов достигает 7,6–10% в течение 90 дней [6, 20–21]. Среди наших 49 пациентов, перенесших инсульты до момента включения в исследование, у 20 (40,8%) инсульт произошел в течение последнего года, что делает этих пациентов наиболее уязвимыми в отношении повторных мозговых катастроф.

При анализе частоты ИИ и ТИА была выявлена прямая зависимость развития неблагоприятных событий от тяжести по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Больные высокого риска, имеющие ≥ 4 баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, имели наихудший прогноз по сравнению с другими больными, что согласуется с данными исследований [6, 8, 16, 22]. Ранее нами было показано [23], что количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\geq 3$ у больных с ФП явилось предиктором развития комбинированной конечной точки (ИИ/ТИА, сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром). В работе [16] на основании детального анализа было определено, что наиболее плохим прогнозом обладают больные, имеющие по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 5$ баллов.

Факторами, связанными с развитием НМК на фоне терапии варфарином, по результатам

однофакторного анализа оказались исходное снижение СКФ и отсутствие достижения целевых значений гликемии у больных с СД. Связь СД с развитием сердечно-сосудистых осложнений известна давно [24, 25]. СД является фактом риска как кардиоэмболического инсульта, что нашло отражение в шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, так и атеротромботического инсульта, что обусловлено влиянием СД на развитие и прогрессирование атеросклероза. Снижение функции почек у больных с ФП в большинстве своем обусловлено вторичными изменениями в результате длительно существующих артериальной гипертензии и СД [26, 27]. Рядом крупных исследований выявлена обратная связь между снижением СКФ и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [26–30]. На основании высокой негативной предсказательной значимости нарушения функции почек в отношении инсульта и системных эмболий у больных с ФП была предложена модификация шкалы CHA_2DS_2 с учетом хронической болезни почек [31].

Наряду с ИИ в анамнезе предикторами развития всех ишемических НМК у больных, получающих терапию варфарином, в нашем исследовании показали себя исходное снижение когнитивных функций и среднее значение $\text{TTR} < 70\%$.

Важным наблюдением оказалось выявленная связь развития ишемических НМК у больных, получающих терапию варфарином, с нарушением когнитивных функций. Ряд исследований говорит о том, что сама по себе ФП связана с когнитивными нарушениями [32–35]. Среди возможных причин можно назвать гипоперфузию головного мозга в результате неритмичных сокращений сердца, последствия перенесенных инсультов (в т. ч. «немых»), а также возникновение микрогеморрагий на фоне приема антикоагулянтов. При этом надо принимать во внимание и сопутствующую

сердечно-сосудистую патологию у больных с ФП: артериальную гипертонию, атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий, СД [36]. Вклад данных факторов как причины когнитивных нарушений у больных с ФП подтверждается прямой зависимостью деменции от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [34, 35].

Практически важно, что снижение когнитивных функций отражается на приверженности больных терапии, в т. ч. из-за объективного снижения памяти при желании соблюдения врачебных рекомендаций, что подтверждается результатами исследований [37–38], показавших связь снижения когнитивных функций с более низкими значениями TTR.

В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином — показатель TTR, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70%. К сожалению, даже при отработанной системе патронажа достичь целевых значений удастся не всегда, т. к. стабильность значений МНО зависит от многих объективных и субъективных факторов [10, 17, 30, 39–42]. В крупных РКИ, посвященных изучению прямых пероральных антикоагулянтов [11–13], в группах больных, принимающих варфарин, среднее значение TTR составляло 58–67%. Наблюдение больных, получающих антагонисты витамина К в условиях коагуляционных клиник, показывает лучшие результаты. Так, по результатам 20-летнего наблюдения Palaretti et al. [43], среднее TTR в пределах целевого было у 66% наблюдаемых больных, при этом у 21% больных TTR было ниже целевого диапазона. Подобные данные получены и в наших наблюдениях.

В последних рекомендациях по лечению больных с ФП [1, 2] экспертами предложено использовать индекс SAMeT₂R₂ для прогнози-

рования возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне [44]. В случае расчетной высокой вероятности возникновения сложностей с подбором МНО предложено сразу назначить больному прямые пероральные антикоагулянты. Они также являются альтернативой антагонистам витамина К (кроме пациентов с пороком митрального клапана ревматической природы и больных с механическими протезами клапанов сердца) в случае невозможности поддерживать МНО в пределах целевого диапазона. Однако по ряду причин, в т. ч. и социального порядка, эта группа препаратов не может использоваться повсеместно.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что среди пациентов, имевших средние значения TTR $\geq 70\%$, без ишемических НМК в течение 10 лет прожили 86,5% больных. Отдельный анализ показал возможность достижения требуемых параметров эффективности терапии варфарином и у тяжелых больных. В группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (имевших ≥ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) достижение TTR $\geq 70\%$ способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ФП, получающих терапию варфарином в течение 10 лет, частота всех НМК составила 2,59 на 100/пациенто-лет, при этом частота ИИ составила 2,17, частота ТИА — 0,41 на 100/пациенто-лет.
2. Среди НМК, произошедших на протяжении терапии варфарином, преобладали нефатальные события над фатальными в соотношении 2:1. Частота фатальных ИИ за 10 лет наблюдения составила 0,91 на 100/пациенто-лет.

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru ®

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Рекомендации по ведению пациентов, принимающих Варфарин
- Анонсы антитромботических школ компании «Тakeda»



Сокращенная информация по применению

Торговое название: ВАРФАРИН НИКОМЕД, INN: Варфарин. **Лекарственная форма:** таблетки, 2,5 мг. **Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, пороканальными клапанами или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика протезов искусственных клапанов и искусств. профилактика послеперикардных тромбозов. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначается 1 раз в сутки жевательно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, выраженным расширением вен желудка, инволюцией дряпей, коагуляцией печени, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми заболеваниями, системными заболеваниями, злокачественной гипертензией, тиреотоксическим кризом, внутримозговыми кровоизлияниями. **Наиболее частые побочные эффекты:** очень часто: кровоточивость, часто: гиперчувствительность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения, рвота, тошнота, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **Особые указания:** Алкоголь, гипертерия, декомпенсированная сердечная недостаточность, анемия, анемия с сопутствующим пороканальным венозным могут усиливать действие варфарина. При гипертерии эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или недостаточности функции печени повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной почечной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях должна проводиться тщательная мониторинговая оценка МНО. Не следует применять варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом мальабсорбции галактозы или с дефицитом в составе препарата лактозы. Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. действие факторов старения и почечной метаболизма у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фарма» (Россия): 119048, Москва, ул. Уланова, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 893 6511, ф.: +7 (495) 502 1625
www.takeda.com/ru, www.warfarin.ru

Варфарин НикоМед: рег. уд. № П N013404/01. Дата выпуска рекламной информации: апрель 2017.

Информация для специалистов здравоохранения
На правах рекламы



3. Среди пациентов, имевших средние значения $TTR \geq 70\%$, без ишемических НМК в течение 10 лет прожили 86,5% больных.

4. Значение $TTR < 70\%$ повышало относительный риск развития ишемических НМК в 2,77 раза (95% ДИ 1,367–5,633) по сравнению с больными со средним значением $TTR \geq 70\%$.

5. Достижение целевых значений МНО в группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (имевших ≥ 4 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc) способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без НМК прожили 70,7% пациентов.

6. Предикторами развития ИИ у больных, получающих терапию варфарином, по результатам пошагового дискриминантного анализа выступили исходное снижение когнитивных функций, инсульт в анамнезе и значения $TTR < 70\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что ФП — основная причина развития кардиоэмболических инсультов, сопряженных с развитием большого неврологического дефицита, часто являющегося фатальным. Варфарин продолжает оставаться основным антикоагулянтом для рутинной клинической практики. Однако сложности с поддержанием целевых значений МНО являются основной причиной неэффективности терапии.

Результаты нашего исследования демонстрируют возможность достижения целевого уровня антикоагуляции у больных с ФП, что позволяет терапии быть эффективной в том числе и у больных высокого тромбоэмболического риска.



ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210> eh w210 First published online: 27 August 2016.
3. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e637S–68S. doi: 10.1378/chest.11-2306. pmid:22315274.
4. Feinberg WM, Seeger JF. Epidemiological features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 1990, 150: 2340–44.
5. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 116: 777–1002.
6. Arihiro S, Todo K, Koga M et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*, 2016 Jul, 11(5): 565–74. doi: 10.1177/1747493016632239. Epub 2016 Feb 29.
7. Ba_aran E, Dogan V, Biteker M et al. Guideline-adherent therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in different health care settings: Results from RAMSES study. *Eur J Intern Med*, 2017 May, 40: 50–55. doi: 10.1016/j.ejim.2017.02.011. Epub 2017 Feb 24.
8. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G et al. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol*, 2012 Dec 15, 110(12): 1799–802. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.014. Epub 2012 Sep 18.
9. Wright CB, Dong C et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*, 2017 Aug 28, 6(9). pii: e004069. doi: 10.1161/JAHA.116.004069.
10. Schwammenthal Y, Bornstein N et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibril-

- lation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey. *Am J Cardiol*, 2010 Feb 1, 105(3): 411-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.050. Epub 2009 Dec 22.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf et al and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa090556123.
12. Manesh RP, Mahaffey KW, Jyotsna Garg et al. and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
13. Goto S, Zhu J, Liu L et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*, 2014 Sep, 168(3): 303-9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.005.
14. Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*, 1999 Jun, 30(6): 1223-1229.
15. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25: 1236-1244.
16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1500-1510.
17. Irie F, Kamouchi M, Hata J et al. FSR Investigators. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the FUKUOKA stroke registry. *Stroke*, 2015 Feb, 46(2): 471-476. doi: 10.1161/STROKE.AHA.114.006739. Epub 2014 Dec 30.
18. Hylek EM, Go A S, Chang Y et al. Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349: 1019-1026.
19. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
20. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*, 2015 Jul, 22(7): 1048-1055. doi: 10.1111/ene.12577. Epub 2014 Oct 16.
21. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N et al. Early Recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke*, 2015 Aug, 46(8): 2175-2182. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.008891. Epub 2015 Jun 30.
22. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013 May, 44(5): 1329-1336. doi: 10.1161/STROKEA.HA.113.000883. Epub 2013 Mar 12.
23. Михеева Ю.А. Пятилетнее проспективное наблюдение за больными с мерцательной аритмией, получающими терапию антагонистами витамина К. Полиморфизм генов *CYP2C9*, *VKORC 1* и безопасность терапии варфарином. Авт. канд.мед. наук. М., 2008.
24. Ryden L, Standl E, Bartnic M et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J*, 2007, 28(1): 88-136.
25. Morris NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabeto*, 2001, 44(Suppl. 2): 14-21.
26. 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). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-7011.
27. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical

- Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 158(11): 825-830. pmid: 23732715.
28. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J*, 2017, 184: 150-155.
29. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1339-1348.
30. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012, 367: 625-635.
31. Bautista J, Bella A, Chaudhari A. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J*, 2015 Apr, 8(2): 226-231.
32. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc*, 2017 Jul 24, 6(7): pii: e006014. doi: 10.1161/JAHA.117.006014.
33. Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*, 2015 Nov 15, 199: 25-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170. Epub 2015 Jul 6.
34. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*, 2007 Aug, 28(16): 1962-1967. Epub 2007 Apr 25.
35. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*, 2013 Apr, 99(8): 542-547. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303182. Epub, 2013 Jan 12.
36. Eggermont LH, de Boer K, Muller M et al. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*, 2012 Sep, 98(18): 1334-1340. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301682. Epub 2012 Jun 11.
37. Gorzelak-Pabi _ P, Zyzak S, Krewko _ , Broncel M. Assessment of the mean time in the therapeutic INR range and the SAME-TT2R2 score in patients with atrial fibrillation and cognitive impairment. *Pol Arch Med Wewn*, 2016 Aug 9, 126(7-8): 494-501. doi: 10.20452/pamw.3475. Epub 2016 Aug 9.
38. Jacobs V, Woller SC, Stevens S et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*, 2014 Dec, 11(12): 2206-2213. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013. Epub 2014 Aug 9.
39. Palareti G, Leali N, Coccheri S 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.
40. Панченко Е., Кропачева Е. Факторы, определяющие безопасность терапии антагонистами витамина К. *Врач*, 2006, 3: 53-58.
41. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Безопасность длительной терапии варфарином: алгоритмы лечения и факторы, определяющие стабильность антикоагуляции. *Клиницист*, 2007, 4: 48-55.
42. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2007, 29, 115(21): 2689-2696.
43. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L et al. Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med*, 2017 May 13. doi: 10.1007/s11739-017-1678-9. [Epub ahead of print].
44. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*, 2013 Nov, 144(5): 1555-1563. doi: 10.1378/chest.13-0054.

ОБОРОТ ТРОМБОЦИТОВ И АТЕРОТРОМБОЗ

А.В. МАЗУРОВ, д.м.н., профессор,

Научный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

Тромбоциты играют ведущую роль в инициации атеротромбоза – образования внутрисосудистых тромбов в участках атеросклеротическом повреждении сосудов. Функциональная (протромботическая) активность тромбоцитов существенным образом варьирует как у здоровых лиц, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одной из причин повышения активности тромбоцитов может быть ускорение их продукции и оборота. При стимуляции тромбоцитопоэза в кровотоке появляются крупные и ретикулярные (с повышенным количеством РНК) «молодые» тромбоциты. Эти тромбоциты содержат больше адгезивных рецепторов, больше секреторных гранул и обладают повышенной способностью к агрегации. В обзоре приводятся данные, указывающие на то, что крупные и ретикулярные тромбоциты являются не только маркерами, но и предикторами атеротромботических событий, и в первую очередь острого коронарного синдрома. Увеличение количества таких тромбоцитов у больных, получающих антиагрегантные препараты, ассоциировано со снижением эффективности их антиагрегантного действия. Предполагается, что появление крупных и ретикулярных тромбоцитов в крови больных с атеросклерозом и атеротромбозом может быть следствием повышения тромбопоэтической активности мегакариоцитов при этих патологических состояниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоциты, атеротромбоз, ретикулярные тромбоциты, средний объем тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, мегакариоциты, тромбоцитопоэз

PLATELET TURNOVER AND ATHEROTHROMBOSIS

A.V. MAZUROV, MD, Prof.

National Medical Research Cardiology Center, Russian Ministry of Health, Moscow

Platelets play an important role in initiating atherothrombosis, i.e. the formation of blood clots inside a blood vessel at areas of atherosclerotic vascular injury. The functional (prothrombotic) activity of platelets significantly varies both in healthy individuals and in patients with cardiovascular diseases. The increased platelet production and turnover may be one of the reasons for promoting platelet activity. Stimulating thrombocytopoiesis results in large and reticular (with an increased amount of RNA) "young" platelets in the bloodstream. These platelets contain more adhesive receptors, more secretory granules and have an increased aggregation capacity. The review provides data indicating that large and reticular platelets are not only markers, but also predictors of atherothrombotic events, and primarily of acute coronary syndrome. An increase in such platelet count in patients receiving antiplatelet drugs is associated with a decrease in effectiveness of their antiplatelet action. It is assumed that the appearance of large and reticular platelets in the blood of patients with atherosclerosis and atherothrombosis may be a consequence of an increase in the thrombopoietic activity of megakaryocytes in these pathological conditions.

KEYWORDS: thrombocytes, atherothrombosis, reticular platelets, average platelet count, platelet aggregation, megakaryocytes, thrombocytopoiesis

Тромбоциты играют ведущую роль в инициации артериального тромбообразования. Разрушение атеросклеротической бляшки приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов в зоне повреждения и образованию тромба, который может частично или полностью закрывать просвет сосуда. Процесс тромбообразования в зоне атеросклеротического поражения сосудов получил название «атеротромбоз». Именно атеротромбоз является непосредственной причиной развития таких тяжелых заболеваний, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия (острый коронарный синдром, ОКС), а также ишемический инсульт.

Активность тромбоцитов существенным образом варьирует как у здоровых лиц, так и больных с сердечно-сосудистыми патологиями [1–7]. Более того, повышенная агрегационная активность тромбоцитов может быть фактором риска тромботических событий. Подобные взаимосвязи были продемонстрированы во многих работах при обследовании больных, получающих антиагрегантную терапию (главным образом при применении антагонистов P2Y₁₂ рецепторов АДФ — клопидогрела и прасугрела) [5–7]. Также существует вариабельность таких фенотипических характеристик тромбоцитов, как их размер (объем), содержание так называемых ретикулярных тромбоцитов («молодых» форм с повышенным количеством РНК), уровень экспрессии молекул клеточной адгезии и ряда других. Многие из этих показателей могут, в свою очередь, влиять и на активность тромбоцитов [1–4].

В обзоре рассмотрено, как может изменяться фенотип тромбоцитов при ускорении их продукции и оборота и как эти изменения влияют на их активность. Приводятся данные о роли этих факторов в патогенезе атеротромбоза и о возможности оценки риска тромботических событий, используя такие характеристики, как

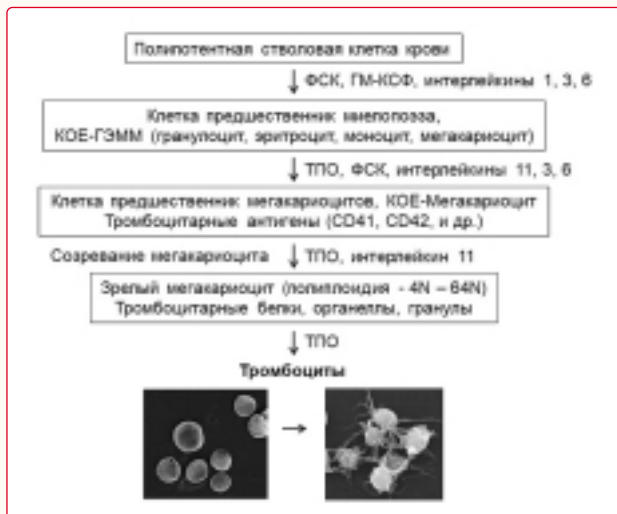
размер (объем) тромбоцитов и содержание в кровотоке ретикулярных, «молодых» тромбоцитов.

МЕГАКАРИОЦИТЫ, ТРОМБОЦИТОПОЭЗ И ФЕНОТИП ТРОМБОЦИТОВ

Образование тромбоцитов из мегакариоцитов костного мозга (тромбоцитопоэз) является процессом, определяющим содержание и фенотип (размер и другие характеристики) циркулирующих в крови тромбоцитов. Мегакариоциты образуются в костном мозге из полипотентной стволовой клетки в результате многостадийного процесса, включающего образование клетки — предшественника миелоидного кроветворения (т.е. гранулоцитов, моноцитов, эритроцитов и мегакариоцитов), клетки — предшественника мегакариоцитов (с экспрессированными маркерными антигенами тромбоцитов/мегакариоцитов, такими как CD41, CD42b и др.) и зрелого мегакариоцита, содержащего все белки и структуры тромбоцитов (мембраны, различные органеллы, специализированные гранулы и др.) (рис. 1). Зрелый мегакариоцит — это крупнейшая клетка костного мозга, его размер может достигать 100 мкм. Важными характеристиками мегакариоцита являются многодольное ядро и полиплоидия. Содержание наборов хромосом в зрелом мегакариоците варьирует от 4N до 64N (в среднем 16N). Большое количество ДНК требуется мегакариоциту вследствие высокой синтетической активности, обеспечивающей производство всех белков и органелл формирующихся из них тромбоцитов. Сами тромбоциты не имеют ядра и практически неспособны к синтезу белка *de novo*. Из одного мегакариоцита образуется более 1 000 тромбоцитов. При этом, продуцируя тромбоциты, мегакариоцит прекращает свое существование, распавшись в результате специализированного апоп-

РИСУНОК 1. Образование мегакариоцитов и тромбоцитопоз.

Схема образования мегакариоцитов от полипотентной стволовой клетки крови до зрелого мегакариоцита



Образующиеся из зрелого мегакариоцита дискоидные, неактивированные тромбоциты (внизу левая фотография) при повреждении сосудистой стенки активируются, меняют свою форму и образуют агрегаты (внизу правая фотография). Сокращения: ФСК — фактор стволовых клеток, ГМ-КСФ — гранулоцит и моноцит колониестимулирующий фактор, КОЕ — колониеобразующая единица, ТПО — тромбопоэтин, CD — cluster of designation / differentiation (кластер определения/дифференцировки)

тотического процесса. Скорость регенерации мегакариоцитов в костном мозге составляет около 10^8 зрелых клеток в сутки. Благодаря таким параметрам тромбоцитопоза и регенерации мегакариоцитов, концентрация тромбоцитов в крови, несмотря на короткое время их жизни — 7–10 суток, поддерживается на уровне от 150 до 400 тыс/мкл. Образование мегакариоцитов и тромбоцитов регулируется большим количеством факторов роста и цитокинов, главным из которых является тромбопоэтин, действующий начиная со стадии клетки предшественника миелоидного кроветворения и до стадии продукции тромбоцитов из мегакариоцитов. Кроме тромбопоэтина, в регуляции этого процесса участвуют фактор стволовых клеток, некоторые колониеобразующие факторы и различные интерлейкины (ИЛ) — 1, 3, 6, 11 и некоторые другие (рис. 1) [8–11].

Несмотря на многостадийность и сложность регуляции процесса образования мега-

кариоцитов и тромбоцитов, его ключевые итоговые показатели — количество и размер тромбоцитов — это относительно стабильные индивидуальные характеристики, которые в значительной степени контролируются генетическими, наследственными факторами [12, 13]. Наличие в общей популяции умеренной обратной взаимосвязи между концентрацией тромбоцитов и их размером указывает на то, что общая масса циркулирующих тромбоцитов является менее вариabельным параметром. [1, 2, 12, 13].

Такие характеристики тромбоцитов, как их размер и содержание ретикулярных, «молодых» тромбоцитов, могут изменяться в патологических ситуациях, ассоциированных с ускорением продукции и оборота тромбоцитов. Стандартным показателем, характеризующим размер тромбоцитов, является их средний объем (средний объем тромбоцитов, СОТ), который определяется в ходе рутинного ана-

лиза крови в современных гематологических анализаторах, работающих по импедансному принципу. СОТ варьирует в норме от 6—7 до 11—12 фл (10^{15} л) со средними значениями около 8—9 фл. [1, 2, 14]. Ретикулярные тромбоциты получили свое название по аналогии с ретикулоцитами, содержащими РНК «молодыми» эритроцитами. Тромбоциты, так же как и эритроциты, не имеют ядра и не синтезируют РНК de novo. РНК, содержащаяся в тромбоцитах, имеет мегакариоцитарное происхождение и разрушается по мере их циркуляции в кровотоке. В связи с этим она выявляется только в «молодых», недавно образовавшихся тромбоцитах. Для окраски РНК используют специфические флуоресцентные красители — тиазоловый оранжевый и некоторые другие [3, 15—17]. Классический пример патологии с ускоренной продукцией и оборотом тромбоцитов — это иммунная тромбоцитопения (ИТП). Быстро развивающаяся тромбоцитопения, обусловленная высокой скоростью разрушения сенсibilизированных аутоантителами тромбоцитов, приводит к компенсаторному увеличению их продукции и появлению в крови более крупных тромбоцитов (повышение СОТ) и повышению содержания ретикулярных форм [16—20]. В частности, в нашем исследовании [20] мы показали, что у больных с ИТП наблюдается повышение СОТ более чем на 20% по сравнению со здоровыми донорами — $9,6 \pm 1,7$ фл ($n = 107$) и $7,9 \pm 1,0$ фл ($n = 38$), $p < 0,001$. Для такого стабильного показателя, как СОТ, такие изменения являются очень существенными. Количество ретикулярных тромбоцитов при ИТП может увеличиваться более чем в 2 раза, достигая значений в 20—30% от общего числа циркулирующих тромбоцитов [16—18]. Похожие изменения фенотипа тромбоцитов (хотя и менее выраженные) могут происходить при крупных кровопотерях и при некоторых вариантах

тромбоцитозов (в частности, реактивных формах, ассоциированных с наличием воспалительного процесса) [15].

Взаимосвязь между размером тромбоцитов и их активностью была установлена еще в 1980 гг. в экспериментах по фракционированию тромбоцитов из крови человека и лабораторных животных (обычно тромбоциты разделяли в градиенте плотности). Эти исследования показали, что крупные тромбоциты (выявляемые в составе плотных фракций) функционально более активны. Такие тромбоциты содержат больше адгезивных молекул, больше гранул (поэтому они более плотные и секретируют больше биологически активных соединений), синтезируют большие количества тромбосана А2 и обладают повышенной способностью к агрегации [1]. В более поздних работах аналогичные данные были получены при выявлении субпопуляций крупных и мелких тромбоцитов с помощью проточной цитофлуориметрии [21—23].

В исследованиях, выполненных в последние годы, было показано, что ретикулярные, «молодые» тромбоциты также функционально более активны (по сравнению с неретикулярными, «старыми» тромбоцитами). С помощью проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной конфокальной микроскопии было продемонстрировано, что ретикулярные тромбоциты обладают большей способностью к экзоцитозу гранул и чаще включаются в тромбоцитарные агрегаты и тромбы [24—26]. Гутиконда (Guthikonda) и соавт. [22] установили, что у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) большая часть ретикулярных тромбоцитов выявляется в субпопуляции крупных тромбоцитов. Эти результаты, а также зарегистрированные корреляции между СОТ и уровнем ретикулярных тромбоцитов у больных с ИБС [27, 28] указывают на то, что появление в крови ретикулярных и крупных тромбо-

цитов — это взаимосвязанные процессы не только у больных с такими гематологическими патологиями, как ИТП (см. выше), но и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, из этих работ можно сделать вывод, что в общей популяции более крупные и ретикулярные тромбоциты (частично представляющие одну и ту же субпопуляцию) обладают большим тромбогенным потенциалом и, соответственно, могут и более активно участвовать в развитии тромбоцитарных патологий.

Рассмотрим далее данные о размере тромбоцитов (СОТ) и содержании ретикулярных тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и взаимосвязи этих параметров с активностью тромбоцитов, их чувствительностью к действию антиагрегантов и риском атеротромбоза.

СРЕДНИЙ ОБЪЕМ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Как было указано выше, СОТ существенно возрастает у больных с гематологическими патологиями, характеризующимися значительным ускорением продукции и оборота тромбоцитов, например ИТП. Однако повышение СОТ регистрируется и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во многих исследованиях было выявлено умеренное, но достоверное увеличение СОТ у больных с ОКС как по сравнению со здоровыми донорами, так и с больными со стабильным течением ИБС. Некоторое повышение СОТ наблюдается и у стабильных больных по сравнению со здоровыми лицами, однако оно выражено в меньшей степени, чем у больных с ОКС [3, 29, 31–33].

Взаимосвязь повышения СОТ с агрегационной активностью тромбоцитов была проде-

монстрирована во многих работах. Впервые такая корреляция была зарегистрирована в группе здоровых добровольцев С. Карпаткиным еще 1978 г. [34]. В последние годы корреляции между высокими значениями СОТ и показателями агрегации тромбоцитов были выявлены многими авторами, главным образом при обследовании пациентов, получающих антиагрегантную терапию. Положительные взаимосвязи были отмечены на фоне применения аспирина (ингибитор образования тромбоксана А₂), клопидогрела (антагонист P2Y₁₂ рецепторов АДФ) и двойной (аспирин + клопидогрел) антитромбоцитарной терапии [3]. В работе Мотовски (Motovska) и соавт. [35] при анализе фосфорилирования тромбоцитарного белка VASP (которое снижается при активации тромбоцитов АДФ) было показано негативное влияние высокого СОТ на эффективность действия новых, более сильных (по сравнению с клопидогрелом) антагонистов P2Y₁₂ рецепторов АДФ — прасутрела и тикагрелора. Однако данные по тикагрелору не получили подтверждения в работе Вердойя (Verdoia) [36] и соавт. при измерении агрегации тромбоцитов. Подобные противоречия, по-видимому, объясняются более мощным по сравнению с клопидогрелом и даже прасутрелом подавлением активности тромбоцитов при применении тикагрелора.

В наших исследованиях [37, 38] мы также продемонстрировали прямую взаимосвязь между СОТ и максимальными уровнями АДФ-индуцированной агрегации у здоровых доноров и у больных с ОКС (в ранние сроки заболевания на фоне применения аспирина и до начала приема антагонистов рецепторов АДФ) (табл. 1). Нам также удалось показать сильную прямую корреляцию между СОТ и содержанием на поверхности тромбоцитов гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa (рецептор фибриногена) и ГП Ib (рецептор фактора Виллебранда) — молекул,

ТАБЛИЦА 1. Взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов и СОТ у здоровых доноров и больных с ОКС

	Коэффициенты корреляции между максимальной агрегацией и СОТ			
АДФ, мкМ	20	5	2,5	1,25
ОКС, 1-е сутки, аспирин (n = 44)	0,368*	0,526***	–	–
Здоровые доноры (n = 38)	0,205	0,279	0,373*	0,396*

*Агрегацию индуцировали различными дозами АДФ у здоровых доноров и больных с ОКС (1-е сутки, на фоне приема аспирина). Агрегацию, индуцированную 2,5 и 1,25 мкМ АДФ, у больных с ОКС не определяли. Достоверности корреляций — *p < 0,05, ***p < 0,001. Достоверные корреляции выделены курсивом. Собственные данные [37, 38].*

играющих ключевую роль в реализации реакций адгезии и агрегации тромбоцитов (рис. 2) [4, 37, 39]. Такие взаимосвязи были также выявлены как у здоровых доноров, так и у больных с ОКС. Высокое содержание GPIIb и GPIIb-IIIa на поверхности крупных тромбоцитов очевидно является одной из причин их высокой функциональной активности.

Влияние повышения СОТ на риск тромботических событий впервые было продемонстрировано Мартиным (Martin) и соавт. в 1991 г. [40]. В этом исследовании было обнаружено, что у больных, перенесших ИМ, развитие повторных тромботических событий было ассоциировано с высоким СОТ. Впоследствии эти результаты были подтверждены в большом количестве исследований, включающих разные группы пациентов, с различными вариантами ОКС, с выполнением первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или тромболизиса. Результаты большинства этих работ были суммированы в двух метаанализах 2010 и 2015 гг. [29, 31]. После публикации последнего метаанализа в 2015 г. появилось еще несколько работ, подтверждающих прогностическую значимость СОТ у больных с ОКС [32, 41, 42]. По крайней мере, в одном исследовании была выявлена корреляция СОТ с риском тромбо-

зов после ЧКВ у больных со стабильной ИБС [43]. Проведенное в Дании крупное эпидемиологическое исследование, включившее почти 40 000 человек, продемонстрировало, что повышенный СОТ является независимым фактором риска развития ИМ и в общей популяции исходно здоровых лиц [44].

Как указывалось выше, увеличение СОТ может быть ассоциировано с повышенной продукцией и оборотом тромбоцитов (см. раздел «Мегакариоциты, тромбоцитопоз и фенотип тромбоцитов»). Однако это показатель служит, скорее, косвенным (суррогатным) маркером ускоренного тромбоцитопоза. Очевидно, что повышение процентного содержания ретикулярных, «молодых» тромбоцитов является более специфичным показателем стимуляции продукции тромбоцитов в костном мозге.

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

При измерении содержания ретикулярных тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями были выявлены приблизительно те же закономерности, что и при измерении СОТ.

РИСУНОК 2. Корреляция содержания ГП IIb-IIIa на поверхности тромбоцитов и СОТ

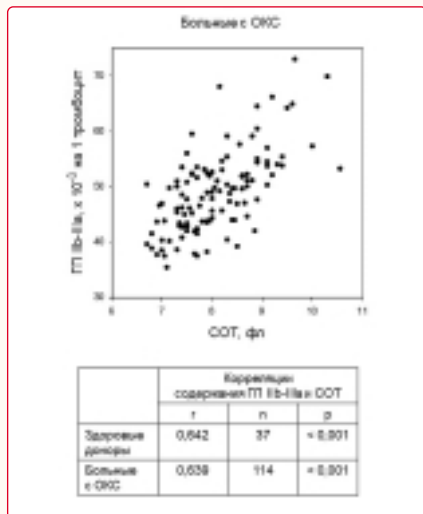


Рисунок слева — корреляционные взаимосвязи у больных с ОКС. В таблице справа — r — коэффициент корреляции, n — количество здоровых доноров или больных с ОКС, p — достоверность корреляции. Корреляции содержания ГП IIb и СОТ: у здоровых доноров — $r = 0,529$, $n = 35$, $p < 0,001$, у больных с ОКС — $r = 0,510$, $n = 112$, $p < 0,001$. Собственные данные [37, 39]

У больных с ОКС регистрируется повышенное содержание в крови ретикулярных тромбоцитов как по сравнению с больными со стабильной ИБС, так и со здоровыми лицами. При этом не только у больных с ОКС, но и у стабильных пациентов содержание ретикулярных тромбоцитов, обычно несколько выше, чем у здоровых доноров [3, 15].

В работах, выполненных в последние годы, была установлена взаимосвязь между повышенной реактивностью тромбоцитов и содержанием в крови их ретикулярных форм. Такие данные были получены в одной работе при об-

следовании здоровых добровольцев [45] и во многих работах при обследовании пациентов с ОКС и стабильной ИБС, получавших аспирин и/или клопидогрел [3]. В исследовании Перла (Perl) и соавт. [46] были также получены положительные корреляции между содержанием ретикулярных тромбоцитов и остаточной агрегационной активностью тромбоцитов при применении прасургела. Однако в более поздней работе (выполненной сходным составом авторов) таких корреляций выявлено не было [47]. Также подобных взаимосвязей не удалось обнаружить при анализе действия тикагрелора [47, 48]. Отрицательные результаты при получении больными прасургела и тикагрелора, по-видимому, обусловлены очень сильным подавлением АДФ-индуцированной агрегации этими препаратами по сравнению с клопидогрелом и, соответственно, ее очень низким и слабовариабельным остаточным уровнем.

Наличие взаимосвязи между уровнем ретикулярных тромбоцитов и риском тромботических событий на сегодняшний день было продемонстрировано в двух работах. Сезари (Cesari) и соавт. [49] провели исследование в группе больных с ОКС с подъемом сегмента ST, при лечении которых выполнялись первичные ЧКВ. В исследование было включено более 200 пациентов. Больные наблюдались в течение 1 года с регистрацией в качестве единственной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин. В недавно опубликованной работе Фрейнофера (Freynofe) и соавт. [50] в исследование было включено около 500 пациентов как с ОКС, так и со стабильной стенокардией, которым выполнялось ЧКВ. Время наблюдения составило 6 месяцев, а в качестве конечных точек регистрировали смерть от сердечно-сосудистых причин и нефатальный ИМ. В обеих работах было показано, что повышение процентного содержания ретикулярных тромбоцитов является независимым пре-

ТАБЛИЦА 2. Повышенный уровень тромбозина (ТПО) у больных с ОКС с высоким средним объемом тромбоцитов (СОТ). Квартильный анализ

Квартили (n = 25—26)	I	II	III	IV
СОТ, фл	< 7,4	7,4–7,8	7,9–8,4	> 8,4
ТПО, пг/мл	53 ± 42 (p = 0,013)	43 ± 40 (p = 0,013)	49 ± 50 (p = 0,020)	97 ± 98

Для ТПО представлены средние ± стандартные отклонения. p – Достоверности отличий от квартиля IV (критерий Ньюмана — Кейлса). Различия между другими квартилями недостоверны. Корреляция между СОТ и ТПО во всей группе — $r = 0,279$, $n = 103$, $p = 0,005$. Собственные данные [39].

диктором развития неблагоприятных клинических исходов.

МЕГАКАРИОЦИТЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И АТЕРОТРОМБОЗЕ

Повышение количества крупных тромбоцитов (высокий СОТ) и количества ретикулярных тромбоцитов, регистрируемые у больных с ОКС и даже у больных со стабильным течением ИБС, являются признаками активации тромбоцитопоэза и повышенной активности мегакариоцитов костного мозга (см. выше). В работе Трьюбридж (Trowbridge) и соавт. [51] был проведен анализ мегакариоцитов при биопсии костного мозга у больных с ИМ, который показал увеличение их объема по сравнению с контрольными донорами. В этой же работе аналогичные результаты были получены и при анализе аутопсийных образцов костного мозга у умерших от внезапной смерти. Более того, в группе больных с ИМ была обнаружена корреляция между объемом мегакариоцитов и размером циркулирующих в крови тромбоцитов. Повышение плоидности (количества наборов ДНК) мегакариоцитов было обнаружено у больных с атеросклерозом [52, 53]

и у больных с атеросклерозом и диабетом [53]. Увеличение объема, так же как и увеличение плоидности мегакариоцитов, указывает на их высокую синтетическую (тромбопоэтическую) активность. Прямые измерения времени жизни радиоактивно меченных тромбоцитов зарегистрировали его укорочение у больных с атеросклерозом по сравнению со здоровыми лицами [54]. Такие данные (при отсутствии тромбоцитопении) свидетельствуют об ускорении и продукции, и оборота тромбоцитов. Регуляторами ускоренного тромбоцитопоэза у больных с атеросклерозом и атеротромбозом (ОКС), скорее всего, являются тромбопоэтин и ИЛ6. В двух работах [39, 55], включая наше собственное исследование [39], была обнаружена взаимосвязь между СОТ и уровнем свободного тромбопоэтина у больных с ОКС (табл. 2), а в работе Брауна (Brown) и соавт. [53] у больных с атеросклерозом и диабетом была выявлена взаимосвязь между плоидностью мегакариоцитов и содержанием в крови ИЛ6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные указывают на важную роль в патогенезе атеротромбоза

крупных и ретикулярных, «молодых» тромбоцитов с повышенной протромботической активностью. Такие тромбоциты являются не только маркерами, но и предикторами тромботических событий, и в первую очередь ОКС. Предполагается, что увеличение их содержа-

ния в крови больных с атеросклерозом и атеротромбозом может быть следствием повышения тромбопоэтической активности мегакариоцитов и ускорения продукции/оборота тромбоцитов при этих патологиях.



ИСТОЧНИКИ

1. Thompson CB, Jakubowsky JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, 1988, 72: 1-8.
2. de Gaetano G, Santimone I, Gianfagna F, Iacoviello L, Cerletti C. Variability of platelet indices and function: acquired and genetic factors. In: *Antiplatelet Agents, Handbook of Experimental Pharmacology* (210) (eds. P. Gresele et al.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012: 395-434.
3. Freynhofer MK, Gruber SC, Grove EL, Weiss TW, Wojta J, Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 459-468.
4. Yakushkin VV, Zyuryaev IT, Khaspekova SG, Sirotkina OV, Ruda MYa, Mazurov AV. Glycoprotein IIb-IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome. *Platelets* 2011, 22: 243-251.
5. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J6, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1762-1771.
6. Reny JL, Fontana P, Hochholzer W, Neumann FJ, Ten Berg J, Janssen PW, Geisler T, Gawaz M, Marcucci R, Gori AM, Cuisset T, Alessi MC, BerdaguO P, Gurbel PA, Yong G, Angiolillo DJ, Aradi D, Beigel R, Campo G, Combescure C. Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of MACE in patients on clopidogrel. Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Thromb Haemost*, 2016, 115: 844-855.
7. Larsen PD, Holley AS, Sasse A, Al-Sinan A, Fairley S, Harding SA. Comparison of Multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Res*, 2017, 152: 14-19.
8. Zucker-Franklin D. Megakaryocyte and platelet structure in thrombocytopoiesis: the effect of cytokines. *Stem Cells*, 1996, 14(Suppl 1): 1-17.
9. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3339-3347.
10. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol*, 2006, 134: 453-466.
11. Italiano JE, Hartwig JH. Megakaryocyte development and platelet production. In *Platelets*. Third Edition (Ed. Michelson AD), Elsevier, Academic Press. Amsterdam, Boston, London et al. 2015: 27-51.
12. Johnson AD. The Genetics of Common Variation affecting Platelet Development, Function and Pharmaceutical Targeting. *Thromb Haemost*, 2011, 9(Suppl 1): 246-257.
13. Shameer K, Denny JC, Ding K, Jouni H, Crosslin DR, de Andrade M, Chute CG, Peissig P, Pacheco JA, Li R, Bastarache L, Kho AN, Ritchie MD, Masys DR, Chisholm RL, Larson EB, McCarty CA, Roden DM, Jarvik GP, Kullo IJ. A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects. *Hum Genet*, 2014, 133: 95-109.
14. Trowbridge EA, Reardon DM, Hutchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. *Clin Phys Physiol Meas*, 1985, 6: 221-238.
15. Martin JE, Kristensen SD, Mathur A, Grove EL, Choudry FA. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9: 658-670.
16. Kienast J, Schmitz G. Flow Cytometric Analysis of Thiazole Orange Uptake by Platelets: A Diagnostic Aid in the Evaluation of Thrombocytopenic Disorders. *Blood*, 1990, 75: 116-121.

17. Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Machin SJ. Reticulated platelets. *Platelets*, 1997, 8: 379–383.
18. Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115: 656–664.
19. Bowles KM, Cooke IJ, Richards EM, Baglin TP. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27: 370–373.
20. Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV, Vasiliev SA, Mazurov AV. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glycocalicin levels in thrombocytopenic patients. *Acta Haematologica*, 2015, 133: 295–299.
21. Leytin V, Shapiro H, Novikov I, Radney J. Flow cytometric analysis of the platelet surface area and surface density of glycoprotein IIb-IIIa of unactivated human platelets of various sizes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 226: 94–100.
22. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, Granada JF, Dong JF, Kleiman NS, Lev EI. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 743–749.
23. Mangalpally K, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30: 251–262.
24. McBane II RD, Gonzalez C, Hodge DO, Wysokinski WE. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37: 148–154.
25. Lador A, Leshem Lev D, G6Spectre A, G6Abelow A, Kornowski R, Lev EI. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44: 291–297.
26. Armstrong PC, Hoefler T, Knowles RB, Tucker AT, Hayman MA, Ferreira PM, Chan MV, Warner TD. Newly formed reticulated platelets undermine pharmacokinetically short-lived antiplatelet therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 949–956.
27. Cesari F, Marcucci R, Caporale R, Panicia R, Romano E, Gensini GF, Abbate R, Gori AM. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*, 2008, 99: 930–935.
28. Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, Larsen SB, Kristensen SD. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost*, 2011, 9: 185–191.
29. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2010, 8: 148–156.
30. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Cardiology*, 2014, 175: 433–440.
31. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, Sritara P, Thakkestian A. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 1299–1309.
32. Wang XY, Yu HY, Zhang YY, Wang YP, Feng XH, Li ZP, Du XJ, Gao W. Serial changes of mean platelet volume in relation to Killip Class in patients with acute myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*, 2015, 135: 652–658.
33. Higaki T, Kurisu S, Watanabe N, Ikenaga H, Shimonaga T, Iwasaki T, Mitsuba N, Ishibashi K, Dohi Y, Fukuda Y, Kihara Y. Influence of dual antiplatelet therapy on mean platelet volume in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*, 2016, 31: 269–74.
34. Karpatsin S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood*, 1978, 51: 307–316.
35. Motovska Z, Ondrakova M, Bednar F, Knot J, Ulmana J, Maly M. Selection of P2Y12 antagonist, treatment initiation, and predictors of high on-treatment platelet reactivity in a “Real World” registry. *Thromb Res*, 2015, 135: 1093–1099.
36. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Barbieri L, Schaffer A, Bellomo G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor.

- Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16: 1739-47.
37. Хаспекова. С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В., Наймушин Я.А., Сироткина О.В., Зайцева Н.О., Руда М.Я., Мазуров А.В. Средний объем тромбоцитов: взаимосвязи с агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем экспрессии гликопротеинов IIb-IIIa и Ib. *Биомед. Хим.*, 2014, 60: 94-108.
38. Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., Якушкин В.В., Сироткина О.В., Руда М.Я. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Тер. Архив*, 2014, 86: 83-89.
39. Khaspekova SG, Zyuryaev IT, Yakushkin VV, Sirotkina OV, Zaytseva NO, Ruda MYa, Panteleev MA, Mazurov AV. Relationships of glycoproteins IIb-IIIa and Ib content with mean platelet volume and their genetic polymorphisms. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25: 128-134.
40. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*, 1991, 338: 1409-1411.
41. Lai HM, Xu R, Yang YN, Ma YT, Li XM, Zhao Q, Chen QJ, Zhai H, Liu F, Chen BD. Association of mean platelet volume with angiographic thrombus burden and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85(Suppl 1): 724-733.
42. Wasilewski J, Desperak P, Hawranek M, Ci_lak A, Osadnik T, Pyka _ , Gawlita M, Bujak K, Niedziela J, Krawczyk M, G_sior M. Prognostic implications of mean platelet volume on short- and long-term outcomes among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A single-center large observational study. *Platelets*, 2016, 27: 452-458.
43. Eisen A, Bental T, Assali A, Kornowski R, Lev EI. Mean platelet volume as a predictor for long-term outcome after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36: 469-474.
44. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *J Thromb Haemost*, 2011, 9: 49-56.
45. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, De Lao T, Bergeron AL, Dong JF, Kleiman NS. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 490-496.
46. Perl L, Lerman-Shivek H, Rechavia E, Vaduganathan M, Leshem-Lev D, Zemer-Wassercug N, Dadush O, Codner P, Bental T, Battler A, Kornowski R, Lev EI. Response to prasugrel and levels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 513-517.
47. Eisen A, Lerman-Shivek H, Perl L, Rechavia E, Leshem-Lev D, Zemer-Wassercug N, Dadush O, Kazum S, Codner P, Kornowski R, Lev EI. Circulating reticulated platelets over time in patients with myocardial infarction treated with prasugrel or ticagrelor. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40: 70-75.
48. Vaduganathan M, Zemer-Wassercug N, Rechavia E, Lerman-Shivek H, Perl L, Leshem-Lev D, Orvin K, Kornowski R, Lev EI. Relation between ticagrelor response and levels of circulating reticulated platelets in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40: 211-217.
49. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, Caporale R, Fanelli A, Casola G, Balzi D, Barchielli A, Valente S, Giglioli C, Gensini GF, Abbate R. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 846-853.
50. Freynhofer MK, Iliev L, Bruno V, Rohla M, Egger F, Weiss TW, HЯbl W, Willheim M, Wojta J, Huber K. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. *Thromb Haemost*, 2017, 117: 923-933.
51. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost*, 1984, 52: 167-71.
52. Bath PM, Gladwin AM, Carden N, Martin JF. Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 1994, 28: 1348-52.
53. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte Ploidy and Platelet Changes in Human Diabetes and Atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 802-807.
54. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P. Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res*, 1990, 57: 507-516.
55. Senaran H, Ileri M, Altinba_ A, Ko_ar A, Yetkin E, OztЯrk M, Karaaslan Y, Kirazli S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*, 2001, 24: 405-408.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ: ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ БИОАНАЛОГИ — ВЫБОР В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СЕМИНАР

Проблема выбора препарата для профилактики и оптимальной тактики лечения артериальных и венозных тромбозов в настоящее время является одной из наиболее актуальных задач медицины. В рамках семинара, организованного журналом «Атеротромбоз», состоялось обсуждение этой важной проблемы, где, в частности, речь шла о возможности использования оригинальных низкомолекулярных гепаринов и их замены биоаналогами.

Открывая семинар, д.м.н., проф. Елизавета Павловна Панченко (руководитель Лаборатории клинических проблем атеротромбоза в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва) отметила, что низкомолекулярные гепарины (НМГ) хорошо известны российскому врачу, они давно вошли в перечень необходимых препаратов для лечения и профилактики артериальных и венозных тромбозов. НМГ пришли на смену нефракционированному гепарину (НФГ) в связи с известными преимуществами в виде возможности подкожного введения, создания более предсказуемого антикоагулянтного действия и отсутствия необходимости рутинно контролировать показатель АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) для создания адекватной антикоагуляции.

У больных острым коронарным синдромом эффективность трех НМГ (надропарин натрия, эноксапарин и дальтепарин) была сравнена с НФГ. Несмотря на то что все три НМГ относятся к одному классу лекарств, результаты исследований по их изучению имели отличия, что послужило основанием оставить в рекомендациях по лечению больных с ОКС лишь эноксапарин как единственный из НМГ, обладающий не только удобством применения, но

и преимуществом по сравнению с НФГ в отношении снижения частоты комбинированной конечной точки. Что касается лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), объединивших тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии, то все НМГ разрешены к использованию.

Доказательства эффективности и широкое использование эноксапарина в клинической практике, несомненно, способствовали созданию его биоаналогов, которых к настоящему времени насчитывается не менее десятка, а в нашей стране как минимум три.

Учитывая, что НМГ имеют биологическое происхождение, содержащее в качестве активной субстанции химические соединения, выделенные из живых организмов с помощью биотехнологии, и имеют сложную структуру действующего вещества, создание точной копии препаратов такого рода невозможно, поэтому при разработке аналогов речь идет о похожих по ряду свойств препаратов, а не об абсолютно идентичных лекарственных средствах.

Поэтому представляется интересным и важным с практической точки зрения обсудить на страницах журнала «Атеротромбоз» вопросы, касающиеся эффективности и взаимозаменяе-

мости оригинальных препаратов биоаналогом применительно к НМГ. В связи с этим хотелось бы напомнить читателям о способах получения НМГ и отличиях биоаналогов от дженериков. Кроме того, представляется важным напомнить существующие способы доказательств сходства оригинальных препаратов НМГ и их биоаналогов и ответить на наиболее важный для практического врача вопрос: «Как относиться к биоаналогам НМГ?».

Ответить на вопросы мы попросили клинического фармаколога д.м.н., проф., заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, заместителя главврача по терапии ГКБ №24 ДЗ г. Москвы **С.К. Зырянова** и кардиолога, заместителя главного редактора журнала «Атеротромбоз» д.м.н. **И.С. Явелова** (ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, Москва).

? — **Сергей Кенсаринович, что такое низкомолекулярные гепарины и каковы способы их получения?**

— Одним из важных методов профилактики тромбообразования является назначение антикоагулянтов. Первым антикоагулянтным препаратом, который начали применять для профилактики развития венозных тромбоэмболий, стал НФГ.

НФГ представляет собой смесь полисахаридов с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5000 до 30000 Да. Механизм действия препарата основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин [1, 2]. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбина), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта — Пауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает растворения уже существующего тромба. НФГ активно связывается с белками плазмы. Это обуславливает некоторую непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, т. к. виды связывающих белков и их количество имеют индивидуальные различия [3]. Кроме того, период полувыведения гепарина зависит от дозы препарата; при низких дозах этот

период меньше, при высоких — больше. При применении НФГ требуется регулярный контроль количества тромбоцитов из-за опасности развития гепарининдуцированной тромбоцитопении [4, 5].

Сложными моментами при применении НФГ являются необходимость в постоянной внутривенной инфузии с коррекцией дозы по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и опасность развития гепарининдуцированной тромбоцитопении. Учитывая вышесказанное, поддержание целевого уровня АЧТВ для достижения необходимого антикоагулянтного эффекта может вызывать значительные трудности [6].

В связи с вышеизложенными трудностями широкое распространение получила практика профилактики тромбоэмболий с помощью низкомолекулярных гепаринов. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасахаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин и Xa-фактор. Цепи НМГ, содержащие менее 18 сахаридов, инактивируют только Xa-фактор, не воздействуя на тромбин, т. е. обладают более селективным антикоагулянтным

действием. Преимуществом НМГ перед НФГ является дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1—2 раза в сутки. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Да), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [2, 3].

Целый ряд исследований, посвященных оценке эффектов олигосахаридных цепочек, состоящих менее чем из 18 сахаридов, показал их высокую аффинность к антитромбину III и способность ингибировать активность Ха-фактора, при этом оказывая значительно меньшее влияние на тромбин. V. Ellis и соавт. (1986) установили, что активность гепарина в отношении ингибирования активности II и X факторов свертывания крови определяется молекулярной массой фракций полисахаридов, входящих в состав препарата [7]. В работе B. Holmer и соавт. [8] было убедительно показано, что инактивация Ха-фактора наиболее выражено происходит при введении низкомолекулярных фракций гепарина. В то же самое время практически не происходит ингибирования активности IXa- и XIa-фактора при использовании низкомолекулярной фракции с молекулярной массой около 3400 Да.

Различное соотношение фракций полисахаридов в составе коммерческих препаратов НМГ объясняет разную выраженность дейст-

вия того или иного НМГ на активность X и II факторов. Так, в одной из научных работ было убедительно продемонстрировано, что наибольшей избирательностью действия в отношении Ха-фактора обладает эноксапарин, наименьшей — тинзапарин (табл.) [9].

Таким образом, соотношение фракций полисахаридов с различной молекулярной массой определяет клинические эффекты низкомолекулярного гепарина, в частности, влияние на активность II, X фактора и риски развития кровотечения [9].

Еще одной важной характеристикой, определяющей фармакодинамику НМГ, является количество 1,6-ангидроколец (1,6-ангидроглюкоза и 1,6-ангидроманноза)-1,6-ангидропроизводного в восстанавливаемом фрагменте полисахаридной цепи. Эти уникальные бициклические структуры образуются при химической модификации НФГ и составляют всего 1,4—2,3% от всей массы НМГ. Однако определение этих концевых остатков фракций НМГ (называемых в медицинской литературе «отпечатками пальцев» НМГ) позволяет путем анализа фракционного состава и количества ангидроколец подтвердить качественные характеристики препарата и ожидать от его применения в клинической практике эффектов, показанных при изучении эталонного препарата с указанным содержанием ключевых отличительных характеристик [10]. Так, было доказано, что изменение процентного соотношения 1,6 ангидроколец эноксапарина натрия в сторону его уменьшения или увеличения от эталонного уровня (15—25%) приводит к клинически значимым изменениям фармакологи-

ТАБЛИЦА. Выраженность действия различных НМГ на активность X и II факторов

НМГ	Эноксапарин	Надропарин	Далтепарин	Тинзапарин
Anti-Xa/anti-IIa	3,3	3,0	2,0	1,8

ческих параметров эноксапарина (его антикоагуляционной и другой активности) [11].

? — Что такое биоаналоги низкомолекулярных гепаринов? Чем биоаналоги отличаются от дженериков?

— Биологические лекарственные препараты (например, эритропоэтин, инсулин, колониестимулирующий фактор) — это вещества чаще всего белковой природы с высоким молекулярным весом (в 100 раз и более превышающим вес традиционных химиопрепаратов), вырабатываемые живыми клетками. Несмотря на то что известны и последовательность аминокислот, и продуцирующие их клеточные линии, точный процесс производства известен лишь компании, создавшей данный препарат. Именно структурные свойства молекулы определяют ее биологическую активность и терапевтический эффект, способность вызывать иммунные реакции и сохранять стабильность. Вследствие особенностей структуры молекулы и сложности процесса производства практически невозможно создать точную копию оригинального препарата.

Сейчас на некоторые инновационные биологические препараты заканчивается срок действия патентов, в связи с чем многие компании проявляют интерес к этому рынку. Однако важно понимать, что производство биологических лекарственных средств уникально, поэтому практически невозможно создать два абсолютно одинаковых банка клеток и в точности воспроизвести технологию получения, очистки активного вещества при создании биоаналога. В связи с этим оригинальные и воспроизведенные биологические препараты могут различаться по биологической активности, эффективности и иммуногенности.

Вот почему ЕМА, учитывая все особенности производства биологических лекарственных средств, дало следующее определение воспроиз-

веденного биологического лекарственного средства: «Биоаналог — это биологическое лекарственное средство, схожее с оригинальным биологическим лекарственным средством, но не являющееся его дженериком в связи с различиями в исходном сырье и производстве оригинального биологического лекарственного средства и биоаналога.

Необходимость разрешения экономических, научных и этических вопросов, связанных с созданием генерических НМГ, сделала их предметом активного обсуждения крупнейшими организациями, в т. ч. Международным союзом ангиологов, Североамериканским обществом по тромбозам. Непрерывающиеся дискуссии основываются на том факте, что НМГ представляют собой сложные биологические продукты, состоящие из небольших гомогенных молекул. Генерические эквиваленты НМГ должны, соответственно, содержать те же активные ингредиенты, а также демонстрировать сходные биологическую активность и фармакокинетический/фармакодинамический профиль.

Проблемы в установлении подобия воспроизведенного НМГ начинаются уже на этапе анализа химической структуры. Как НФГ, так и НМГ содержат олигосахаридные цепочки различной длины. Хотя в последнее время и достигнуты большие успехи в характеристике структуры НМГ благодаря магнитно-резонансной томографии, масс-спектрометрии, реакциям энзиматического расщепления, применение этих методов для изучения сложных смесей олигосахаридных цепей остается затруднительным. В связи с вышеизложенным, в статье Европейской фармакопеи, характеризующей, например, свойства эноксапарина, прямо указывается, что его состав на сегодняшний день еще окончательно не установлен. Так, в частности, до конца не известен состав фракции олигосахаридов, состоящих из более чем 13 са-

харов, однако установлено, что в общей структуре данная фракция составляет около 30% [12].

В связи с этим разные препараты НМГ, будучи гетерогенными по своей природе, могут значительно варьировать по получаемым в результате их применения эффектам.

Так, на сегодняшний день установлено, что оригинальный эноксапарин и его биоаналоги проявляют разную активность *in vitro* в отношении ингибирования II и X факторов, а соответственно, и степени выраженности получаемых антитромботических эффектов. Более того, необходимо подчеркнуть, что далеко не все биологические функции НМГ объясняются их способностью связываться с антитромбином III и ингибировать II и X факторы. Гепарины, и в частности НМГ, могут взаимодействовать с различными белками и факторами роста (в т. ч. кофактором II гепарина, фактором тромбоцитов 4 и т.д.). Известно, что микрохимические изменения (в частности, количество сульфатных групп) являются критическими для выраженности аффинности к указанным биологическим веществам. В результате проведенных клинических исследований, в которых сравни-

вались свойства оригинального эноксапарина и его биоаналогов, было показано, что разные генерики по-разному расщепляются гепариной, что свидетельствует о возможных различиях в структуре некоторых олигосахаридов, из которых состоит продукт. Было установлено, что биоаналоги эноксапарина обладали неодинаковой антиХа-активностью. Различия проявлялись и при изучении других параметров, в частности, высвобождении ИТФ, активации тромбининдуцируемого ингибитора фибринолиза [13].

Итак, существующие в настоящее время на рынке целого ряда стран непатентованные версии НМГ плохо поддаются оценке с позиции эквивалентности их оригиналу. Выявление структурного сходства затрудняется гетерогенностью компонентов олигосахаридов, из которых состоят НМГ. Имеющиеся данные свидетельствуют, что биоаналоги НМГ имеют разный состав фракций, что обуславливает различную чувствительность к действию гепариназы, а также оказывает влияние на взаимодействие с другими биологически активными веществами.

Свою точку зрения на соответствие оригинальных НМГ и их биоаналогов, а также возможности выбора НМГ для практикующего врача представил д.м.н., проф. И.С. Явелов.

— Игорь Семенович, какие существуют способы доказательства сходства оригинальных препаратов НМГ и их аналогов?

— Очевидно, что при сравнении оригинального НМГ и его биологического аналога нельзя ограничиться доказательствами сходства, разработанными для генериков лекарственных средств, состоящих из небольших молекул, созданных с помощью химического синтеза, когда обычно хватает свидетельства совпадения структуры действующего вещества и

отсутствия выраженных различий в фармакокинетике [14, 15]. Так, современные аналитические методы оценки состава НМГ не могут полностью предсказать их биологические свойства. Кроме того, из-за сложности и непостоянства структуры НМГ общепринятые фармакокинетические исследования для препаратов этой группы невозможны. Их абсорбцию и элиминацию изучают с помощью суррогатных фармакодинамических показателей, таких как антиХа- и антиIIa-активность в крови, их соотношение, высвобождения ингибитора пути

тканевого фактора. При этом остается до конца не ясным, насколько тесно эти показатели связаны с клинической эффективностью и безопасностью лечения. Наконец, биологические эффекты НМГ не ограничиваются воздействием на данные компоненты системы гемостаза, и на сегодняшний день не ясно, с чем в итоге связано их итоговое антитромботическое действие. Поэтому схожесть по отдельным показателям, характеризующим структуру действующего вещества и антикоагулянтную активность в пробирке и организме, не гарантирует равенство клинической эффективности и безопасности оригинального препарата НМГ и его биологического аналога.

В 2009 г. появились рекомендации Комитета по лекарственным продуктам для использования у людей (CHMP) Европейского медицинского агентства (ЕМА) по доклинической и клинической разработке аналогов биологических лекарственных препаратов, содержащих НМГ [16].

Согласно этому документу, для доказательства биоэквивалентности НМГ, предлагаемых в качестве аналогов оригинального препарата с установленной клинической эффективностью, следует придерживаться следующего плана изучения. Доклинические исследования должны предшествовать клиническому изучению препарата-аналога. Их следует планировать таким образом, чтобы сопоставить оригинальный НМГ и его аналог и выявить возможные различия фармакологического и токсикологического ответа между двумя лекарственными средствами, а не только охарактеризовать ответ на новый препарат НМГ сам по себе. При этом в ходе сравнительных фармакодинамических исследований *in vitro* следует сопоставить активность двух препаратов, определив показатели, которые согласно современному уровню знаний имеют клиническое значение. Для НМГ это, по крайней мере, оценка антиХа-

и антиПа-активности. В ходе сравнительных фармакодинамических исследований *in vivo* на надлежащей модели следует количественно сопоставить клинически значимые эффекты двух препаратов, включающие, по крайней мере, определение антиХа- и антиПа-активности в крови и оценку выделения ингибитора пути тканевого фактора. В зависимости от ожидаемых клинических показаний может проводиться моделирование венозного или артериального тромбоза на животных. Кроме того, необходимо выполнить, по крайней мере, одно исследование токсичности с повторным введением препаратов у надлежащего вида животных (например, на крысах). Продолжительность такого исследования должна быть сопоставима с ожидаемой длительностью лечения больных и составлять, по крайней мере, 4 недели. При этом следует обратить особое внимание на влияние НМГ на систему гемостаза. Из-за трудностей определения НМГ общепринятые токсикологические исследования с использованием этих лекарственных средств провести нельзя, а мониторингирование выраженности их воздействия должно осуществляться на основании оценки приведенных выше фармакодинамических показателей. Следует также получить данные о местной переносимости препарата как минимум на одном виде животных (возможно, в ходе токсикологического исследования с введением повторных доз). Проведения других доклинических исследований безопасности, включая оценку репродуктивной токсичности, мутагенности и канцерогенности, при изучении аналогов НМГ обычно не требуется.

Клинические исследования являются обязательным этапом изучения аналогов НМГ. Фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства двух препаратов следует сравнить в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с подкожным вве-

дением одной дозы у здоровых добровольцев. Если предполагается получение разрешения на внутривенное введение, аналогичное сравнительное исследование должно быть проведено и для данного способа использования НМГ. Выбранные дозы препаратов должны находиться в границах, обеспечивающих клиническую эффективность, и в пределах диапазона доз, рекомендованных при различных показаниях к использованию конкретного НМГ. Кроме того, следует заранее установить и надлежащим образом обосновать статистические критерии, свидетельствующие об эквивалентности двух лекарственных средств (границы эквивалентности).

В документе констатируется, что «гетерогенность НМГ очень высока, механизм их действия полностью не понят и не ясно, ответственны ли фармакодинамические маркеры за клинические исходы, поэтому основное бремя при доказательстве того, что два НМГ являются аналогичными лекарственными продуктами, приходится на клинические исследования».

Клиническая (терапевтическая) эквивалентность двух препаратов НМГ должна быть установлена как минимум в одном достаточно крупном рандомизированном двойном слепом сравнительном клиническом исследовании, специально спланированном для этой цели, в котором одна группа больных должна получать оригинальный препарат, а другая — его аналог. Данное исследование должно быть спланировано таким образом, чтобы с достаточной надежностью сопоставить влияние двух препаратов НМГ на практически важные неблагоприятные исходы заболевания (конечные точки). При этом статистические границы эквивалентности должны быть определены заранее и обоснованы с учетом клинического значения возможных различий эффективности препаратов.

Из всех показаний к применению НМГ в данном документе предпочтение отдается профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии у хирургических больных с высоким риском возникновения подобных осложнений, а среди них — ортопедической хирургии (протезирование тазобедренного и коленного суставов, операция при переломе бедра). Это больные с самым высоким риском возникновения венозных тромбоэмболических осложнений, у которых эффективность и безопасность НМГ, а также влияющие на них факторы изучены наиболее хорошо. Подобное исследование должно включать в себя достаточное количество больных, которым проводится операция по поводу перелома бедра, а способ использования НМГ (включая достаточную продолжительность профилактики) должен соответствовать одобренным показаниям для применения конкретного НМГ. Конечные точки, имеющие наибольшее клиническое значение, включают в себя проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии и смерть от венозных тромбоэмболических осложнений. Однако не исключено использование и «суррогатной» конечной точки, учитывающей все венозные тромбоэмболические осложнения. Оценивать конечные точки должен независимый центральный комитет экспертов слепым методом. Для выявления конечных точек должны использоваться наиболее информативные методы диагностики (компрессионная ультрасонография для проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, билатеральная венография для дистального). Оценку первичной конечной точки следует проводить при возникновении подозрительных симптомов или в конце лечения у бессимптомных больных; длительность периода наблюдения должна составлять как

минимум 60 дней. В итоге частота возникновения наиболее важных компонентов первичной конечной точки (в особенности проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии и смерти) в группе аналога НМГ должна соответствовать предположению об эквивалентности двух лекарственных средств. Очевидно, что приведенные строгие требования соответствуют современному, хорошо спланированному и тщательно выполненному клиническому исследованию по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, предназначенному для оценки клинической эквивалентности двух терапевтических подходов.

Число больных, у которых изучается новый НМГ, должно быть достаточным для оценки его безопасности. При этом препарат-аналог следует тщательно сопоставить с оригинальным препаратом по типу, частоте и тяжести нежелательных явлений. Для анализа частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений должна использоваться единая классификация, а саму оценку должен проводить независимый центральный комитет экспертов слепым методом. Для выявления иммунной тромбоцитопении рекомендуют контролировать число тромбоцитов в крови и проводить необходимое дополнительное обследование при подозрении на это осложнение. Рекомендуется также определение активности печеночных ферментов.

В данном документе отмечено, что сопоставимые эффективность и безопасность оригинального НМГ и его аналога у хирургических больных с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений могут стать основанием для экстраполяции этого вывода на другие показания к применению данного НМГ, если это будет «надлежащим образом обосновано». Однако подобное заключение

представляется спорным. Так, с одной стороны, не ясно, какого рода должно быть это обоснование для того, чтобы быть убедительным, с другой — нет уверенности в том, что результат сопоставления эффективности и безопасности двух препаратов НМГ, полученный при профилактике венозного тромбоза, окажется аналогичным при лечении тромбозов различной локализации, когда применяются более высокие дозы НМГ.

В 2009 г. были опубликованы рекомендации подкомитета по контролю антикоагулянтов Комитета по науке и стандартизации (SSC) Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [17]. В этом документе подчеркивается, что отсутствие достоверных различий между оригинальным препаратом НМГ и его аналогом должно быть продемонстрировано в прямых сравнительных исследованиях *in vitro* и *ex vivo*, спланированных надлежащим образом, а также в клинических условиях. Основная цель — доказать, что препарат-аналог по меньшей мере не уступает оригинальному НМГ (*non-inferior*). При этом доверительные границы для констатации сопоставимого эффекта следует определять с использованием адекватных статистических методов. Допускается, что размер подобных исследований может быть не столь велик, как при первоначальном изучении оригинального препарата НМГ, однако он должен быть достаточным, чтобы продемонстрировать отсутствие статистически значимых различий между двумя препаратами по всем контролируемым параметрам.

Позиция Американской администрации по продуктам питания по лекарственным средствам (FDA) предполагает анализ «общей совокупности фактов» (*totality of the evidence*) о биологическом аналоге. При этом используется представление о «наборе характерных свойств» («отпечаток пальца» — *fingerprint*) [18].

Объем исследований на животных и клинических исследований зависит от неопределенности, остающейся после сопоставления оригинального и воспроизведенного препаратов по «набору характерных свойств». Однако с учетом приведенных выше данных для НМГ этот подход представляется излишне упрощенным.

Кроме того, помимо перечисленных условий, для биологических аналогов НМГ важны данные об иммуногенности, полученные в клинических условиях, поскольку различия в этих свойствах могут сказаться на частоте аллергических реакций, способствовать нейтрализации препарата со снижением его эффективности, а также изменить частоту возникновения иммунной тромбоцитопении. Кроме того, для оценки безопасности биологических аналогов необходимо наличие хорошо налаженной программы мониторингования побочных эффектов в повседневной врачебной практике, которая в будущем сможет подтвердить или отвергнуть гипотезу об их взаимозаменяемости с оригинальным препаратом.

? — Как практическому врачу относиться к биоаналогам НМГ?

— Отдельные биологические аналоги НМГ (эноксапарина натрия) разрешены к применению в Российской Федерации, и, соответственно, формальных препятствий к назначению этих лекарственных средств не существует. Вместе с тем остается неясным, до какой степени результат применения биологических аналогов на практике будет соответствовать результату использования оригинального препарата НМГ. Это касается как клинической эффективности, так и безопасности. В целом из-за особо тяжелых последствий, связанных со снижением эффективности лечения или менее благоприятным профилем безопасности применяемого лекарственного средства,

замена НМГ с доказанной клинической эффективностью на его биологический аналог представляется неоправданной, пока не будет доказано обратное. Такой подход кажется наиболее актуальным для больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений или уже развившимися тяжелыми тромбозами и тромбоэмболиями, когда даже небольшое различие в эффективности лечения может оказать неблагоприятное влияние на прогноз. То же относится к больным с высоким риском кровотечений или особо неблагоприятными последствиями возможного кровотечения. Кроме того, представления о клинических эффектах каждого конкретного НМГ, полученные в рамках крупных клинических испытаний с использованием оригинального препарата, приобретают особую значимость в сложных случаях, когда для принятия решения нужна максимально точная оценка соотношения ожидаемой пользы и возможного риска антикоагулянтной терапии.

В целом стоит помнить, что каждый биологический аналог НМГ в чем-то отличается как от оригинального препарата, так и от другого биологического аналога, и практическое значение этих различий не сегодняшний день остается до конца невыясненным. Поэтому стоит избегать как минимум смены подобных препаратов во время лечения конкретного больного, особенно если это лечение идет успешно. Кроме того, процесс использования НМГ должен контролироваться врачом, которому следует не только тщательно оценивать эффективность и безопасность вмешательства, но и документировать, какой именно биологический аналог вводился, чтобы сделать возможным накопление информации о результатах применения подобных лекарственных средств на практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *ThrombHaemost*, 2007, 98: 756-64.
2. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998, 114: 489S-510S.
3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 188S-203S.
4. Ohman EM, Granger CG, Rice L, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee. *J Thromb Thrombolysis*, 2005, 19: 11-9.
5. Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. Intravenous unfractionated heparin, patient profile, and the magnitude of thrombocytopenia are associated with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) antibodies: insights from the CATCH Registry (abstr). *Eur Heart J*, 2005, 725.
6. Hochman JS, Wali AU, Barvila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 1999, 138: 313-8.
7. Ellis V, Scully MF, Kakkar VV. The relative molecular mass dependence of the anti-factor Xa properties of heparin. *Biochem. J*, 1986, 238: 329-333.
8. Holmer E, Kurachi K, Soderstrom G. The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, Factor Xa, Factor IXa, Factor Xla, Factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem. J*, 1981, 193: 395-400.
9. Fareed J, et al. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12): 1043-1057.
10. Mascellani G, Guerrini M, Torri G, et al. Characterization of di- and monosulfated, unsaturated heparin disaccharides with terminal N-sulfated 1,6-anhydro- β -D-glucosamine or 1,6-anhydro- β -D-mannosamine residues. *Carbohydrate research*, 2007, 342: 835-842.
11. Adiguzel C, Walter PJ, Hoppensteadt D, et al. Structural and functional characterization of low molecular weight heparins: impact on the developments of guidelines for generic products. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009, 15(2): 137-144.
12. European Pharmacopoeia 5.3 01/2006: 1097.
13. Adiguzel C, Jeske WP, Hoppensteadt D, et al. Структурные и функциональные характеристики низкомолекулярных гепаринов в свете разработки руководств по применению генерических продуктов. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2009 April, 15: 2.
14. Jeske W, Walenga J, Hoppensteadt D et al. Differentiating low-molecular-weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2008, 34: 74-85.
15. Adiguzel C, Jeske W, Hoppensteadt D et al. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: impact on the development of guidelines for generic products. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2009, 15: 137-144.
16. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guidelines on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins. (EMA/CHMP/BWP/118264/2007). <http://www.emea.europa.eu>.
17. Harenberg J, Kakkar A, Bergqvist D et al, on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the SSC of the ISTH. Recommendations on biosimilar low-molecular-weight heparins. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, 7: 1222-1225.
18. Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K, Sherman RB. Developing the Nation's Biosimilars Program. *N Engl J Med*, 2011, 365: 385-388.

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

Авторы, направляющие статьи в журнал «Атеротромбоз», должны следовать данным Правилам. Содержание и формат направляемых для публикации в журнале материалов должны соответствовать рубрикам журнала.

Основные рубрики журнала «Атеротромбоз»:

- Тромбоз. Антитромботические средства.
- Атеросклероз. Гиполипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разное.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атероскол.

Материалы, направляемые в журнал, должны быть оформлены в соответствии со следующими техническими требованиями.

Текст должен быть напечатан через 1 интервал, шрифтом Times New Roman, размером 12 Пт; каждый раздел должен начинаться с новой страницы. Поля на странице по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц должна быть последовательной, начиная с титульной, в нижнем правом углу.

Требования к статьям

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы» или «Пациенты и методы», «Результаты» и «Обсуждение».

Статьи другого типа (такие как описания клинических случаев, обзоры, редакционные статьи, лекции) могут оформляться иначе.

Титульная страница должна содержать: название статьи; ученую степень, звание и место работы автора; контактные данные автора, ответственного за переписку; источник финансирования (в форме грантов, оборудования, лекарств и др.) при его наличии. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Редакторы вправе уточнять у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

В *резюме* должны быть изложены цели исследования, методы, основные результаты и выводы.

Ключевые слова статей, публикуемых в журнале, обязательны и предоставляются в количестве 3–10 ключевых

слов или коротких фраз. Они будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. *Введение* должно содержать обоснование необходимости проведения исследования или наблюдения, актуальность рассматриваемой проблемы.

Раздел «*Пациенты и методы*» должен содержать описание методики отбора пациентов, характеристику групп, применяемые методики, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные вами результаты.

Результаты должны быть представлены в тексте или иллюстрациях в логической последовательности.

В *обсуждении* выделяют новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не должно быть повторов материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты».

Ссылки на литературу нужно расставлять последовательно, в порядке их упоминания в тексте. Обозначайте [ссылки] в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в [квадратных] скобках.

Оформлять *список литературы* необходимо в соответствии с примерами, опубликованными на сайте журнала «Атеротромбоз» в разделе «Правила для авторов».

Требования к иллюстративному материалу

Таблицы должны быть представлены в формате doc или docx. Статьи, содержащие таблицы в виде рисунков и фотографий, приниматься к рассмотрению не будут. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно, иметь название, полностью отражающее содержание таблицы. На каждую таблицу должно быть упоминание в тексте. *Иллюстрации*. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте, и размещены внутри текста. Если рисунки уже публиковались, необходима ссылка на оригинальный источник и письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Рисунки должны предоставляться в форматах tiff и jpeg (формат tiff предпочтителен); размеры рисунков не должны превышать 203 x 254 мм и иметь разрешение достаточное для печати.

Материалы можно выслать по эл. почте khitrov@remedium.ru.

Более подробно правила для авторов и примеры оформления списка литературы изложены на сайте журнала www.aterotromboz.ru.

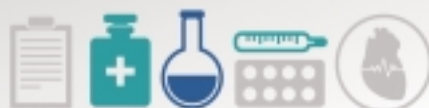
Редакция оставляет за собой право редактирования статей, предназначенных для публикации в журнале.

*В медицине главным лекарством
является сам врач*



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
группа компаний

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.



The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru