АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Научно-клинический и образовательный центр
«Кардиология»
Санкт-Петербургского государственного университета

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Под редакцией профессора Н.Б. Перепеча

Санкт-Петербург
2019

УДК 615
ББК 54.101
А72

Авторы благодарят Л.К. Казбекова и М.Л. Казбекова за оформление обложки.

Рецензенты: проф. С.А. Болдуева, проф. А.Г. Обрезан.

А72 **Антитромботическая терапия в клинике заболеваний сердечно-сосудистой системы** / Под редакцией профессора Н.Б. Перепеча. – СПб., 2019. – 320 с.

ISBN 978-5-4380-0210-9

В книге изложены современные представления о системе гемостаза, механизмы действия, показания и противопоказания к применению антитромботических лекарственных препаратов. Представлены сведения о клинической эффективности и рекомендации по применению антитромбоцитарных средств, антикоагулянтов и фибринолитиков в составе комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и студентов старших курсов медицинских вузов.

Учебно-методической комиссией медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета книга рекомендована как учебное пособие.

ISBN 978-5-4380-0210-9

© АНО «Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий»
© Оформление обложки Л.К. Казбеков, М.Л. Казбеков
© ООО «Контраст», 2019

ВВЕДЕНИЕ

К началу XXI века лекарственные препараты, влияющие на систему свертывания крови, заняли центральное место среди средств фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали, что их применение позволяет значимо улучшить прогноз и качество жизни пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, атеросклерозом периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца, венозными тромбоэмболиями, а также повысить эффективность эндоваскулярных вмешательств. Вместе с тем применение антитромбоцитарных препаратов, фибринолитиков и антикоагулянтов сопряжено с повышенным риском кровотечений. Опасение нежелательных следствий фармакологического воздействия на гемостаз нередко становится причиной отказа врачей от назначения этих препаратов в случаях, когда их применение является необходимым. Стремление снизить риск кровотечений иногда заставляет врачей применять антиагреганты и антикоагулянты в безопасных, но заведомо неэффективных дозах, сокращать продолжительность лечения, отказываться от комбинированной антитромботической терапии. Между тем в большинстве случаев польза, которую можно получить от антитромботической терапии, значительно превосходит потенциальный вред этого вида лечения.

Как обеспечить баланс эффективности и безопасности лекарственного воздействия на свертывающую систему крови? Какие методы контроля состояния системы гемостаза могут применяться с этой целью? Какие схемы применения антитромботических лекарственных препаратов рекомендуются при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и на чем основаны выводы об их эффективности? Какие особенности пациента и какие свойства лекарственного препарата следует учесть при выборе оптимальной схемы фармакотерапии? Как влияют на фармакологические эффекты антитромботических препаратов лекарственные средства, применяемые для лечения кардиологических и некардиологических заболеваний у полиморбидного пациента? Эти и другие вопросы, неизбежно возникающие у практикующего врача, обсуждаются в книге, которую Вы, уважаемый коллега, держите в руках.

В книге последовательно изложены современные представления о системе гемостаза, классификация и механизмы действия антитромботических лекарственных препаратов, показания и противопоказания к их применению, методы лабораторного контроля эффективности и безопасности терапии. Рассмотрены вопросы межлекарственных взаимодействий антитромботических препаратов с наиболее часто применяемыми средствами фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующей патологии. Представлены результаты крупных рандомизированных клинических исследований антитромбоцитарных средств, фибринолитиков и антикоагулянтов, их экспертная оценка и рекомендации по применению препаратов, влияющих на систему свертывания крови, в лечении пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Каждая глава включает тестовые вопросы, предназначенные для проверки усвоения знаний.

Издание подготовлено сотрудниками Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета (руководитель - профессор Н.Б.Перепеч) при участии сотрудников кафедры лабораторной медицины и генетики Северо-западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова (заведующая - профессор Т.В.Вавилова). Книга предназначена для кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и студентов старших курсов медицинских вузов.

ГЛАВА 1.

Т.В.Вавилова, О.В.Сироткина

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Список сокращений

АДФ - аденозиндифосфат
АТ - антитромбин
АФС - антифосфолипидный синдром
АТФ - аденозинтрифосфат
ТАТ - тромбин-антитромбиновый комплекс
GP - гликопротеин
PAR - рецептор, активируемый протеазами
PAI - ингибитор пути тканевого фактора
PC - протеин С
PS - протеин S
TFPI - ингибитор пути тканевого фактора

Система гемостаза - одна из основополагающих систем организма, которая обеспечивает жизнедеятельность всех органов, поддерживая жидкое состояние крови. Нет такой клинической специальности, которая не сталкивалась бы в той или иной мере с гемостазиологическими проблемами. Решение этих проблем во многом определяет тактику ведения пациента, успех хирургического или терапевтического лечения, прогноз заболевания. Человек рождается, болеет и умирает в тесной связи с состоянием и балансом системы гемостаза.

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза, которая исторически сформировалась как диагностика причин геморрагического синдрома, в настоящее время существенно изменилась. Эти изменения коснулись в первую очередь повышенного тромбообразования, выявления причин и предрасположенности к тромбозам, контроля антитромботической терапии. Сочетание клинической оценки состояния пациента, его семейного и личного анамнеза с лабораторными методами исследований позволяет прогнозировать развитие тромботических осложнений и тем самым уменьшать частоту наиболее распространенных причин смерти в современном обществе - тромбозов различной локализации.

Вполне согласуясь с новыми данными о физиологии тромбообразования и патогенезе тромбозов, получила развитие модифицированная схема свертывания крови, так называемая клеточная теория. В ее основе лежит главенство тканевого фактора в инициации тромботического процесса, активное участие клеток эндотелия и крови, выделение ключевой составляющей свертывания - генерации тромбина. Такие подходы не только по-новому расставили акценты в диагностике предтромбоза, но и заставили переосмыслить эффективность антитромботической терапии и профилактики.

1.1. Физиологические механизмы функционирования системы гемостаза

Система гемостаза - физиологический многокомпонентный комплекс, обеспечивающий сохранение жидкого состояния крови, формирование направленного локализованного тромбоза по принципу demand (по требованию), активизацию репаративных процессов в местах сосудистых и тканевых повреждений. В физиологических условиях процессы потребления и синтеза компонентов системы гемостаза протекают постоянно, строго сбалансированы и являются основой для осуществления функции остановки кровотечения и поддержания текучести крови.

1.1.1. Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз

Процессы первичного гемостаза наиболее активно протекают в зоне микроциркуляции, артерий мелкого и среднего калибра, то есть в тех местах, где максимальными являются скорости сдвига - напряжение между различными движущимися слоями крови. Ключевую роль в процессе тромбообразования в этой зоне играют тромбоциты [1]. Циркулирующие интактные тромбоциты представляют собой образования дискоидной формы со средним диаметром 3,1±0,3 мкм и объемом 7,3 мкм^3 от (5,7 до 8,9 мкм^3). Важнейшее значение в функционировании тромбоцита имеет цитоплазматическая мембрана. Интегральные мембранные белки, связанные с внутренним цитоскелетом клетки, выполняют не только структурную функцию, но и роль насосов, каналов, рецепторов, ферментов, которые включаются в передачу сигналов активации и ингибирования. Другой важнейший компонент функционирования тромбоцитов - четыре типа гранул хранения: α гранулы, электроннoплотные тельца, лизосомы (γ гранулы) и пероксисомы. Наиболее многочислен-

ные α гранулы содержат более 30 секретируемых белков, участвующих в механизмах коагуляции, воспаления, иммунитета и репарации. Плотные гранулы содержат как вещества, способствующие агрегации тромбоцитов (аденозиндифосфат - АДФ, серотонин), так и антиагрегант - аденозинтрифосфат (АТФ), а также Ca^{2+}. Для всех этих низкомолекулярных веществ выявлено наличие рецепторов у тромбоцитов.

У здоровых людей тромбоциты живут 7-10 дней. Уменьшение продолжительности жизни тромбоцитов описано при инфаркте миокарда, атеросклерозе периферических артерий, диабете, гипергомоцистеинемии, артериальной гипертензии и у больных с протезами клапанов сердца. Смена пула циркулирующих тромбоцитов происходит постоянно и в том случае, если тромбоцитарная активность полностью или частично заблокирована (например, при приеме антиагрегантных препаратов). Требуется 3-5 дней для того, чтобы накопилось достаточное количество новых интактных тромбоцитов, способных проявить «всем миром» достаточную гемостатическую функцию.

Тромбоцит - лабильная система. Его интактное состояние сочетается с потенциальной возможностью быстрых и специфичных преобразований при появлении в кровотоке активирующих стимулов. Относительная ареактивность поверхности интактного тромбоцита поддерживается примембранным цитоскелетом, который стабилизирует форму тромбоцита и создает условия, препятствующие рецепции и формированию межклеточных связей.

В ответ на действие внешних стимулов тромбоциты подвергаются комплексу морфологических и биохимических изменений [2]. Такими стимулами in vivo могут быть травматизация сосудистой стенки, повреждение ее бактериальными или вирусными агентами, комплексами антиген-антитело, атеросклеротическим или диабетическим процессом, наличие инородной поверхности (сосудистый или клапанный протез, элементы кардиостимулятора). В зоне повреждения сосуда в кровоток выделяются АДФ, эпинефрин, серотонин, вазопрессин, тромбин, плазмин, тромбоксан A_2, фактор Виллебранда, а в поврежденной стенке обнажаются субэндотелиальные структуры - коллаген, микрофибриллы вокруг эластина, являющиеся агонистами для тромбоцитов.

Реализация функций первичного гемостаза однотипна и включает семь основных фаз тромбоцитарных реакций и взаимодействий: адгезия,

распластывание, реакция высвобождения и агрегация, ретракция кровяного сгустка, экспонирование пластинчатого фактора 3 и активация свертывающей системы крови. Длительность протекающих процессов при однократном сильном воздействии - 2-3 минуты. Но в реальной жизни такие стимулы умеренной или слабой силы могут поступать постоянно, создавая ситуацию напряжения тромбоцитарного гемостаза, при которой малейшее нарушение со стороны сосудистой стенки может привести к быстрому образованию тромбоцитарной пробки и закрытию просвета сосуда (например, при разрыве атеросклеротической бляшки и развитии острого нарушения коронарного кровообращения).

Изменение формы тромбоцита - наиболее ранняя реакция на взаимодействие агонистов с поверхностными рецепторами, в основе которой лежит изменение физико-химических свойств плазматической мембраны с повышением текучести фосфолипидных структур, перестройкой гликопротеинов и изменениями цитоскелета. Тромбоцит переходит от интактного дискоцита к дискоэхиноциту, у которого на поверхности появляются отростки, и далее к сфероциту и сфероэхиноциту. Тем самым существенно увеличивается площадь поверхности тромбоцита, а рецепторы получают возможность активно работать. Существенную роль в процессе активации играет микровезикуляция - отщепление мелких участков мембраны тромбоцитов с набором компонентов и функциональными возможностями взрослой клетки (рис.1.1).

Пространственно-динамическими факторами, способствующими сближению тромбоцитов с сосудистой стенкой и их активации, являются: диаметр сосуда (при сужении сосуда или увеличении ламинарного потока возникает увеличение напряжения сдвига с изменениями в мембранах тромбоцитов и их активацией), снос более мелких клеток к стенке сосуда и образование непосредственно у внутренней стенки белкового слоя, богатого тромбоцитами, вращательные движения эритроцитов с отбрасыванием тромбоцитов к стенке.

Переход тромбоцита (рис.1.2) в состояние готовности к адгезивно-агрегационным реакциям приводит не только к изменению формы, но и к экспозиции рецепторных групп мембранных гликопротеидов на поверхность клетки. Рецепторный аппарат тромбоцитов представлен интегринами - гликопротеинами (GP), избирательно связывающимися с белковыми структурами и адгезивными молекулами и обеспечивающи-

ми полноценную адгезию и агрегацию тромбоцитов. На начальном этапе важнейшая роль принадлежит рецепторам к тромбину (proteas activated receptor - PAR-1 и гликопротеину Ib-V-IX). Дальнейшие события и окончательное формирование тромбоцитарных агрегатов выводят на первый план интегриновые рецепторы класса β_3 - гликопротеиновый комплекс IIb/IIIa (GP IIb/IIIa - интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$) - рецептор к фибриногену. Связь тромбоцитов с фибриногеном опосредуется данным интегрином и лежит в основе первичной и вторичной агрегации. Установление этого факта открыло новые возможности для купирования тромботических процессов путем применения ингибиторов или антител к активным рецепторным местам GP IIb/IIIa. Удивительным свойством данного гликопротеинового комплекса является способность выполнять рецепторную функцию только в активированных клетках.

Наиболее важным слабым агонистом, который широко используется в моделировании функционального ответа тромбоцитов in vitro, является АДФ. Он не проникает внутрь клетки и действует только через рецепторы мембраны. Экзогенный АДФ выделяется прежде всего из поврежденных клеток эндотелия и эритроцитов; эндогенный АДФ выделяется из гранул хранения самих тромбоцитов. В настоящее время установлено, что тромбоциты имеют три типа пуриновых рецепторов: P2X1, P2Y1 и $P2Y_{12}$. Важность этих рецепторов подтверждается и наличием их фармакологических антагонистов - клопидогрела, прасугрела, тикагрелора. Передача сигнала с пуриновых рецепторов внутрь клетки стимулирует сигнал «изнутри наружу» и делает доступным гликопротеиновый комплекс GP IIb/IIIa для связывания с фибриногеном. Это определяет конечный результат действия АДФ - образование тромбоцитарных агрегатов.

Неотъемлемым компонентом активации тромбоцитов и образования первичной тромбоцитарной пробки является повреждение сосудистой стенки, которая в нормальных условиях обладает антикоагулянтными и прокоагулянтными свойствами. При механическом травмировании и в случае изменения функционального состояния эндотелия при разных заболеваниях развивается так называемая дисфункция эндотелия. Она сопровождается повышением в крови тех компонентов, которые продуцируются сосудистой стенкой - фактора Виллебранда, тромбомодулина, ангиотензинпревращающего фермента и других, а также появлением в кровотоке десквамированных эндотелиоцитов. Утрачивается важней-

шее свойство сосудистой стенки - антикоагулянтная активность и баланс сдвигается в сторону прокоагулянтных свойств.

1.1.2. Плазменное звено гемостаза - коагуляция, антикоагуляция, фибринолиз

На основании комплекса исследовательских работ в 1964 году Davie и Ratnoff [5], а также MacFarlane была предложена так называемая «каскадная» или «водопадная» модель свертывания крови [6]. В этой модели процесс свертывания представлен последовательно протекающими протеолитическими реакциями превращения профермента (предшественника) в соответствующую сериновую протеазу (фермент), которые развиваются двумя независимыми путями - внешним и внутренним. Основными «действующими лицами» являются белковые факторы свертывания крови, которые синтезируются в печени или сосудистой стенке, имеют период полужизни от нескольких часов (фактор VII) до 2-3 суток (фибриноген, факторы XI, XII).

В соответствии с этой теорией внутренний путь начинается с активации контактных протеинов, внешний путь запускается освобождением из поврежденных тканей, субэндотелия тканевого фактора (TF), а результатом внешней и внутренней активации является формирование на фосфолипидной поверхности (мембрана тромбоцитов, клеточные компоненты) теназного (IXa:VIIIa) и протромбиназного (Xa:Va с активным участием ионов Ca^{2+}) комплексов. Дальнейшие события не зависят от исходного пути активации и протекают однотипно: под действием протромбиназы протромбин (FII) переходит в тромбин (FIIa), который в свою очередь ведет к формированию фибринового сгустка. В процессе полимеризации от молекулы фибриногена отщепляются фибринопептиды А и В, формируется растворимый фибрин (фибрин-мономер), что имеет большое лабораторно-диагностическое значение.

Деление механизма коагуляции на внешний и внутренний путь условно, так как не имеет места in vivo, но облегчает интерпретацию лабораторных тестов и объяснение процесса свертывания крови.

В последние годы были получены данные, которые более полно и логично объясняют процесс тромбообразования in vivo и отвечают на многие клинические вопросы. Была пересмотрена последовательность включения коагуляционных факторов в процесс формирования фибринового сгустка, по-новому представлено участие клеточных структур, в

том числе тромбоцитов, в коагуляционных событиях. Эти новые подходы принято называть клеточной моделью свертывания [7] и описывать процесс тромбообразования в виде трех перекрывающих друг друга фаз.

1 фаза - инициация (initiation) - развивается в месте повреждения сосудистой стенки на поверхности субэндотелиальных клеток, продуцирующих TF, таких как фибробласты и моноциты. TF соединяется с небольшим количеством FVIIa, всегда находящегося в крови, одновременно активирует FX, FIX, а FXa - FV. Формирование комплекса Xa:Va приводит к образованию незначительного стартового количества тромбина, который играет важнейшую роль в процессе активации тромбоцитов. Фактор XII не играет той существенной роли в активации свертывания, которая ранее приписывалась ему как контактному стартеру внутреннего пути коагуляции [8].

2 фаза - усиление (amplification) и распространение (propagation), протекает на поверхности активированных тромбоцитов в месте повреждения [9]. Фактор Виллебранда: FVIII комплекс связывается с тромбоцитами, где FVIII освобождается и активируется тромбином. В процессе активации тромбоцитов из α-гранул высвобождается также FV, который переходит в FVa под действием FXa или тромбина. На фосфолипидной поверхности тромбоцитов формируются прокоагулянтные комплексы - теназный и протромбиназный.

3 фаза - генерация значительного количества тромбина, что и ведет к формированию фибринового сгустка.

Для более простого восприятия и последующего понимания действия антитромботических препаратов удобно пользоваться схемой, представленной на рис. 1.3. На всех этапах свертывания ключевое значение имеет тромбин. Кроме активации тромбоцитов и формирования фибрина тромбин участвует в активации противосвертывающей системы, регулирует миграцию клеток и клеточный рост, активирует фибринолиз, но имеет при этом очень короткий период полужизни. Активирующая роль тромбина поддерживается постоянной выработкой новых молекул. Прекращение стимулов тромбинообразования быстро купирует процесс формирования этой сериновой протеазы и, следовательно, образование фибрина.

Системой «сдерживания» и локализации образования тромбов является система ингибиторов, которые ограничивают активацию сверты-

вания за счет быстрого формирования комплексов с сериновыми протеазами. Механизм ингибирования - взаимодействие между активным центром ингибитора и субстратсвязывающим участком активированного фактора свертывания. Важнейшие ингибиторы - антитромбин (АТ), гепариновый кофактор II, протеин С (РС), протеин S (PS), ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), C_1-ингибитор, α_1-антитрипсин, α_2-макроглобулин. Основные функции сдерживания принадлежат АТ и РС. АТ инактивирует FIIa (тромбин), FXa и FIXa. Скорость связывания существенно увеличивается (в 1 000 - 100 000 раз) в присутствии гликозаминогликанов, таких как гепарин. Это положение крайне важно для понимания действия препаратов гепарина и прогнозирования его эффективности. Продуктом реакции тромбина и АТ является тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), в составе которого оба компонента теряют свою активность. Повышенная концентрация ТАТ в крови указывает на активацию процессов свертывания и усиленную генерацию тромбина.

РС - витамин К-зависимый плазменный белок, который синтезируется гепатоцитами и циркулирует в неактивном состоянии. Он активируется тромбином на поверхности эндотелиальных клеток в присутствии тромбомодулина. Действие РС на FVa и FVIIIa обеспечивается кофактором - PS в присутствии Ca^{2+} и мембранных фосфолипидов. Таким образом предотвращается дальнейшая генерация FXa и тромбина. PS также зависит от витамина К, и его продукция, как и продукция РС, может нарушаться при недостаточности гепатоцитов, синдроме мальабсорбции, массивной антибиотикотерапии или приеме антикоагулянтов непрямого действия (анти-витамин К препаратов).

Образовавшийся фибриновый сгусток растворяется за счет активации системы фибринолиза, что способствует реканализации просвета и восстановлению сосудистой стенки. В основе реакции лежит превращение плазминогена в плазмин под действием активаторов плазминогена, образующихся сосудистой стенкой (внутренняя активация - FXII, FXI, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген) или тканями (внешняя активация - тканевой активатор плазминогена). Плазмин разрушает компоненты гемостаза: фибриноген, FV, FVIII, FX, FIX, фактор Виллебранда и тромбоцитарные гликопротеины. Расщепление пептидных связей в фибриногене и фибрине приводит к образованию различных дериватов с меньшей молекулярной массой - продуктов деградации

фибриногена и фибрина. В отличие от конечных продуктов расщепления фибриногена, которые представлены в виде отдельных фрагментов D и E, при расщеплении поперечно-сшитых с помощью FXIIIa волокон фибрина образуются более крупные фрагменты - D-димеры, тримеры D-E-D комплексы, поскольку плазмин не способен разрезать ковалентную связь между D-доменами. Повышенное содержание связанных попарно фрагментов D (D-димеры) отражает увеличение продукции фибрина под действием тромбина и его растворение плазмином. D-димеры имеют важное лабораторно-диагностическое значение, как маркеры тромбинемии и плазминемии.

Функциональная активность системы фибринолиза контролируется ингибиторами подобно ингибиции активных сериновых протеаз свертывания крови. Один из механизмов контроля - действие ингибиторов активатора плазминогена 3-х типов. Основной - ингибитор 1 типа (plasmin activator inhibitor - PAI-1) - продуцируется эндотелиоцитами, мегакариоцитами, мезотелиальными и гладкомышечными клетками, депонируется в тромбоцитах в неактивной форме. PAI-1 выделяется в месте повреждения в количестве, превышающем количество тканевого активатора плазминогена, что предотвращает преждевременный лизис сгустка.

1.2. Патогенетические механизмы повышенного тромбообразования

Для правильного назначения антитромботической терапии и своевременной эффективной профилактики тромбозов важно понимать механизмы тромбообразования, которые отличаются в разных отделах сосудистого русла.

Венозный тромбоэмболизм, под которым понимают тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии, имеет место у 5 000 000 людей в мире и регистрируется вновь у 150 человек на 100 000 населения в год. Риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных стационаров при отсутствии профилактики составляет в среднем 50%, достигая в кардиохирургических клиниках 70% [10].

Патогенетической основой любого тромбоза является дисбаланс между свертывающими и противосвертывающими механизмами, включая сосудистую стенку, активацию тромбоцитов и плазменные факторы. Однако в случае венозного или внутрисердечного тромбообразования

ведущая роль принадлежит именно последним. Кровоток в этих зонах замедлен, имеются участки турбулентности, застоя, а сосудистая стенка подвержена таким процессам, как варикозное расширение. Для внутрисердечного тромбообразования при нарушениях ритма существенное значение имеет нарушение структуры тока крови в и без того сложном профиле камер сердца. В результате замедления кровотока и активации прокоагулянтных свойств в про-/антикоагулянтном балансе развивается преобладание процессов свертывания. Антикоагулянтная система не справляется с увеличенным гемостатическим потенциалом, возникает локальный тромб, который при сохранении начальных условий растет, суживая или закрывая просвет сосуда, а в случае медленной стабилизации и под действием фибринолиза имеет тенденцию к разрушению и формированию эмболов.

Тромбообразование в венозном русле связано с гиперкоагуляцией, недостаточностью противосвертывающих механизмов, замедлением и нарушением кровотока. Важнейшая роль принадлежит и нарушениям при наследственных тромбофилиях, которые будут описаны ниже. Системная гиперкоагуляция, которая развивается на фоне больших оперативных вмешательств, злокачественных новообразований, беременности, в результате приема контрацептивов, эстрагенотерапии, также приводит к тромбозам и эмболиям [11, 12].

Особое место в формировании венозных тромбозов принадлежит онкологическому процессу. Больные со злокачественными новообразованиями являются группой самого высокого риска тромбозов, а само заболевание подчас манифестирует тромбозом на фоне клинического благополучия. 15% онкологических пациентов переживают венозные тромбозы в процессе болезни и ее лечения [13]. В основе такого высокого риска лежат несколько причин - прокоагулянтная активность самих опухолевых клеток, активация механизмов свертывания хозяина за счет повреждения сосудистой стенки и биохимической активности опухоли, а также агрессивные методы лечения (химиотерапия, лучевая терапия).

С точки зрения внутрисердечного тромбообразования отдельно необходимо рассматривать лиц с механическими искусственными клапанами сердца. Они имеют изменение внутрисердечного кровотока, сформированные зоны застоя в основании створок клапана и инородное тело в

Таблица 1.1.

Некоторые факторы риска артериальных и венозных тромбозов (по Ф.Шиффман, 2000 в модификации) [25]

Факторы риска	Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы и эмболии
Приобретенные	Злокачественные новообразования, миелопролиферативные нарушения - полицитемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, беременность, послеродовый период, эстрагенотерапия (пероральные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия); нефротический синдром, АФС	Иммобилизация, хирургические вмешательства и травмы, злокачественные новообразования, нефротический синдром, эстрагенотерапия (пероральные контрацептивы, менопаузальная гормональная терапия); внутрисердечное тромбообразование при пролапсе митрального клапана, пороках клапанов с преобладанием недостаточности, протезах клапанов, фибрилляции предсердий, дилатация полостей, сердечная недостаточность, беременность, послеродовый период, АФС
Врожденные	Гипергомоцистеинемия (увеличение уровня гомоцистеина более 30 мкмоль/мл)	Дефицит антикоагулянтов, FVL, мутация в гене протромбина Гипергомоцистеинемия (увеличение уровня гомоцистеина более 30 мкмоль/мл)
Состояние сосудистой стенки и кровообращения	Дисфункция эндотелия при атеросклерозе, сахарном диабете, аутоиммунной агрессии	Замедление и нарушение тока крови в венозной системе и камерах сердца

кровотоке с прокоагулянтными свойствами поверхности (в современных конструкциях существенно уменьшенных) [14].

Небольшая часть населения страдает врожденной предрасположенностью к венозным тромбозам. Это состояние называется наследственной тромбофилией и включает следующие дефекты: дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина, PC и PS) в популяции встречаются редко - менее 0,5% населения, мутация фактора V (Лейденская мутация, FVL) - около 5% населения, мутация гена протромбина G20210A - примерно 4% населения. Распространенность представлена для европеоидной расы [15]. Рассматривается роль принадлежности к не-0 группе крови как фактор риска венозных тромбозов [16, 17]. Другие генетические нарушения, обусловленные полиморфизмом генов, относятся к слабым факторам риска, не причисляются к наследственным тромбофилиям, а клиническое значение их невелико [18]. Генетическими причинами может быть также обусловлено повышение уровня гомоцистеина, однако не все авторы согласны с включением этого нарушения в группу наследственных тромбофилий.

Тромбоциты в венозных тромбозах имеют вторичную роль, активируются в основном образующимся тромбином, не составляют основу сгустка и, соответственно, не являются мишенью для антитромботической терапии. Патогенетически обоснованная терапия и профилактика венозного и внутрисердечного тромбообразования состоит в назначении антикоагулянтных препаратов.

Особое место в ряду причин первичных и повторных тромбозов (артериальных и венозных) занимает антифосфолипидный синдром (АФС), который рассматривается как приобретенная аутоиммунная тромбофилия. В настоящее время разработаны критерии его диагностики, которые включают клинические и лабораторные признаки: 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 недели по причине тяжелой преэклампсии или эклампсии) в сочетании с лабораторными признаками, подтвержденными дважды с интервалом не менее 12 недель (антикардиолипиновые антитела классов IgG/IgM, антитела к β_2 гликопротеину 1 классов IgG/IgM и/или волча-

ночного антикоагулянта, исследованного в соответствии с международными требованиями) [19]. Если относиться 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.

При артериальном тромбозе ведущим является поражение и дисфункция сосудистой стенки и активация тромбоцитов, которая реализуется в условиях высокой скорости сдвига в артериях, особенно при стенозах и в зонах бифуркаций [20]. Изменение структуры сосудистой стенки (атероматоз, диабетическая ангиопатия, ревматический процесс, повреждение бактериями, вирусами, комплексами антиген/антитело) лишает эндотелий тромборезистентных свойств, нарушает кровоток и увеличивает сдвиговые напряжения в результате стенозирования и вазоконстрикции. Нарушения сосудистой стенки вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов, ведут к активации коагуляционного звена гемостаза, образованию тромбина, который в свою очередь способствует агрегации тромбоцитов [21, 22]. Прогрессирование атеросклероза и вовлечение новых артериальных бассейнов при генерализации ассоциировано с повышением генерации тромбина [23], что находит свое отражение в современных тенденциях терапии ишемической болезни сердца [24]. Факторы риска развития артериального тромбоза могут иметь наследственный характер или быть связаны с приобретенной гиперагрегацией тромбоцитов (табл. 1.1).

Литература

1. Тромбоцитарный гемостаз / А.С.Шитикова. - СПб. : Изд-во СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, 2000. - 222 с.
2. Coller BS. A brief history of ideas about platelets in health and disease. In: Michelson AD, editor. Platelets. Third edition. San Diego: Elsevier/Academic Press, 2013:19-53.
3. Кишенко В.В., Кондратов К.А., Белякова М.В. с соавт. Дифференциальная экспрессия белков CD42b и CD9 в тромбоцитах и внеклеточных мембранных везикулах при хранении тромбоцитарного концентрата // Цитология, 2017, Т.50, №7, С.467-473
4. O'Kennedy N, Raederstorff D, Duttaroy A K. Fruitflow: the first European Food Safety Authority approved natural cardio-protective functional ingredient. Eur J Nutr 2017; 56:461-482.

5. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting Science 1964; 145 (3638) : 1310-1312.
6. Macfarlane RG A clotting scheme for 1964. Tromb Diath Haemorrh 1965;17:45-52.
7. Hoffman M, Monroe III DM. A Cell-based Model of Hemostasis. Thromb Haemost 2001; 85(6); 958-965.
8. Oliver JA et al. Thrombin Activates Factor XI on Activated Platelets in the Absence of Factor XII. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:170-177.
9. Bouchard BA., Tracy PB. Platelets, leukocytes and coagulation. Current Opinion in Hematology 2001; 8(5):263-269.
10. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:3-14.
11. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Коллектив авторов под ред. Бокерия Л.А., Затевахина И.И., Кириенко А.И. Флебология. 2015; 9 (4): 2-37.
12. Noboa S, Mottier D, Oger E Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community based prospective study. JTH 2006; 4:2720-2722.
13. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 2013;122:1712-23.
14. Орловский П.И., Гриценко В.В., Вавилова Т.В. с соавт. Результаты протезирования и клапанно-зависимые осложнения. // В кн. «Искусственные клапаны сердца». Под ред. Ю.Л.Шевченко. - СПб.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. - С.366-434.
15. Stevens SM et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis 2016 41(1):154-64.
16. Franchini M, MannucciPM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. Thromb Haemost 2014;112(6):1103-9.
17. Fang C, Cohen HW, Billett HH. Race, ABO blood group, and venous thromboembolism risk: not black and white. Transfusion 2013;53(1):187-92.
18. Franchini M, Martinelli I; Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. Thromb Haemost 2016; 115: 25-30.
19. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4(2):295-306.

20. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev 2017; 36(2): 195-198.
21. Davı G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007;357:2482-2494.
22. Owens AP, Mackman N. Role of tissue factor in atherothrombosis. Curr Atheroscler Rep 2012;14:394-401.
23. Мельничникова О.С. с соавт. Тест генерации тромбина в диагностике гиперкоагуляции у пациентов с атеросклерозом. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2016; 4(23): 29-33.
24. Korjian S, Braunwald E, Daaboul Y et al. Usefulness of Rivaroxaban for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome in Patients With History of Congestive Heart Failure (from the ATLAS-ACS-2 TIMI-51 Trial) // Am J Cardiol 2018;122:1896-1901.
25. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови // Издательство: Бином, 2014 г., 448 с.

Тестовые вопросы

1. К основным компонентам системы гемостаза не относятся:
   a) факторы свертывания крови
   b) тромбоциты
   c) сосудистая стенка
   d) естественные антикоагулянты
   e) цитокины
2. Тромбоцитарные функции реализуются посредством:
   a) цитоскелета тромбоцитов
   b) содержимого гранул хранения
   c) белков плазмы крови
   d) тромбоцитарных рецепторов
   e) митохондрий тромбоцитов
3. Какая группа крови не ассоциирована с повышенным риском тромбозов?
   a) 0 (I)
   b) A (II)
   c) B (III)
   d) AB (IV)

4. Какой дефект белков системы гемостаза относится к наследственной тромбофилии?

a) дефицит фактора VIII
b) дефицит фактора IX
c) дефицит фактора X
d) дефицит протеина S
e) дисфибриногенемия

5. Онкологические заболевания увеличивают риск:

a) венозных тромбозов
b) артериальных тромбозов
c) варикозного расширения вен нижних конечностей
d) развития антифосфолипидного синдрома

6. Антифосфолипидный синдром - это:

a) аллергическая реакция
b) системное заболевание соединительной ткани
c) бактериальный процесс
d) воспалительное заболевание сосудистой стенки
e) приобретенная аутоиммунная тромбофилия

7. Генерация тромбина при прогрессирующем атеросклерозе:

a) повышается
b) снижается
c) не меняется

ГЛАВА 2.

Н.Б.Перепеч, И.Е.Михайлова, С.А.Уразгильдеева

КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Список сокращений

АВК - антагонисты витамина К
АВС - активированное время свертывания
АДФ - аденозиндифосфат
АСК - ацетилсалициловая кислота
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
ИПП - ингибиторы протонной помпы
КК - клиренс креатинина
МНО - международное нормализованное отношение
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
НФГ - нефракционированный гепарин
ППАК - прямые пероральные антикоагулянты
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
ЦОГ - циклооксигеназа
GP-P - гликопротеин Р
BCRP - белок резистентности рака груди

Противосвертывающие (антитромботические) лекарственные препараты подразделяются на три основные группы: антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитические средства. Антиагреганты (антитромбоцитарные средства) - препараты, подавляющие склеивание (агрегацию) тромбоцитов. Антикоагулянты - препараты, препятствующие свертыванию крови и образованию тромбов в полостях сердца и кровеносных сосудах. Фибринолитики - препараты, разрушающие фибрин и за счет этого растворяющие свежеобразованные тромбы.

2.1. Механизмы действия антиагрегантов

Существует три направления блокады агрегации тромбоцитов: воздействие на индукторы агрегации тромбоцитов и их рецепторы, воздействие на системы вторичных мессенджеров - соединений, передающих активирующий сигнал с поверхности тромбоцита внутрь клетки и воздействие на гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, с которыми связываются молекулы фибриногена и других адгезивных белков. В клинической практике применяются соединения, механизм действия которых соответствует первому и третьему направлениям. Ингибиторы активации тромбоцитов, действующие на системы вторичных мессенджеров - в частности, активаторы аденилатциклазы (простациклин и простагландин E_1), не применяются в качестве антиагрегантов, так как системы вторичных мессенджеров неспецифичны для тромбоцитов и их блокада может вызвать ряд нежелательных реакций - например, резкую вазодилатацию.

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) заключается в необратимой неизбирательной инактивации циклооксигеназы (ЦОГ) 1 типа - фермента, играющего ключевую роль в синтезе тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты. Тромбоцит - безъядерная клетка, неспособная к выработке ферментов, поэтому внутриклеточные запасы ЦОГ в течение всего времени его циркуляции в сосудистом русле не восполняются. После однократного воздействия аспирина тромбоцит теряет способность к агрегации до окончания своего жизненного цикла, продолжительность которого составляет 9-11 суток [1]. Уменьшение продукции тромбоксана A_2 и подавление агрегации тромбоцитов - основной эффект АСК в сосудистом русле. Кроме того, малые дозы аспирина могут улучшать эндотелиальную функцию за счет блокады зависимого от ЦОГ высвобождения эндотелиальных вазоконстрикторов и подавлять воспаление в сосудистой стенке [2].

После приема внутрь всасывание аспирина в основном происходит в тонком кишечнике. В желудке всасывается небольшая часть АСК, поскольку ее растворимость в воде (следовательно, и всасываемость) зависит от pH среды и увеличивается по мере ее ощелачивания. Концентрация АСК в крови достигает максимума через 30-60 мин после приема внутрь, время полувыведения составляет 15-20 мин. Значитель-

ная часть всосавшейся АСК подвергается пресистемному гидролизу. Ингибирующее действие на ЦОГ-1 тромбоцитов АСК оказывает преимущественно в системе портальной вены. Доза аспирина, необходимая для реализации его антитромбоцитарного действия, многократно меньше дозы, обеспечивающей развитие противовоспалительного и обезболивающего эффектов. Это объясняется наличием двух изоформ ЦОГ: конститутивной (ЦОГ-1), катализирующей синтез тромбоксана A_2, и индуцируемой (ЦОГ-2), отвечающей за синтез простагландинов. Для ингибирования ЦОГ-2 требуются более высокие дозы аспирина, чем для подавления ЦОГ-1. Влияние АСК на функциональную активность тромбоцитов проявляется очень быстро - в течение первого часа после приема внутрь. Доза АСК, которую рекомендуется принять при появлении клинической симптоматики острого коронарного синдрома (ОКС), составляет 160-325 мг. Оптимальная доза аспирина для продолжительного приема с целью вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 75-100 мг/сут. Эта доза обеспечивает блокаду синтеза тромбоксана A_2, достаточную для клинически выраженного антитромбоцитарного действия, и несущественно подавляет образование в слизистой оболочке желудка простагландина E_2, обладающего цитопротективным действием [3].

Ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов препятствуют тромбообразованию за счет воздействия на АДФ-зависимую активацию тромбоцитов. Данная группа антиагрегантов включает несколько препаратов, различающихся по химическому строению, фармакологическим свойствам и клиническим эффектам. Клопидогрел и прасугрел - пролекарства. В печени, при участии изоэнзимов цитохрома Р450 эти соединения трансформируются в активные метаболиты, которые связываются с $P2Y_{12}$ рецепторами, необратимо подавляя их способность взаимодействовать с аденозиндифосфатом (АДФ). Клопидогрел отличается замедленным развитием антиагрегационного действия: на фоне приема препарата в дозе 75 мг/сут максимальное устойчивое подавление агрегации тромбоцитов достигается к 4-5-му дню лечения [4]. Для сокращения времени от приема внутрь до начала действия препарата рекомендуется применение нагрузочной дозы 300-600 мг - при этом подавление агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает максимума к концу 2-х суток лечения. После приема прасугрела

внутрь его активные метаболиты появляются и достигают максимума концентрации в крови существенно раньше, чем активные метаболиты клопидогрела. В связи с этим прасугрел по сравнению с клопидогрелом характеризуется более быстрым подавлением $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов [5]. Нагрузочная и поддерживающая дозы прасугрела составляют соответственно 60 мг и 10 мг/сут. Тикагрелор - представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов. В отличие от производных тиенопиридина, тикагрелор воздействует на $P2Y_{12}$ рецепторы непосредственно, и его связь с рецепторами является обратимой. В печени, при участии изоэнзимов цитохрома Р450 образуется активный метаболит тикагрелора [6]. По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор обеспечивает более быстрое и более выраженное подавление $P2Y_{12}$ рецепторов. Так, у пациентов со стабильным течением ИБС после приема внутрь нагрузочных доз тикагрелора (180 мг) и клопидогрела (600 мг) ингибирование агрегации тромбоцитов через 30 мин составляет соответственно 41% и 8%, а через 2 часа - 89% и 38% [7]. Поддерживающая доза тикагрелора составляет 180 мг/сут. Для достижения устойчивого антиагрегационного действия препарат рекомендуется принимать 2 раза в день по 90 мг. Кангрелор и элиногрел - конкурентные ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов с обратимым эффектом, не требующие активации в печени. Отличительным свойством этих препаратов является быстрое начало и быстрое прекращение действия. Кангрелор предназначен для внутривенного введения, элиногрел - для парентерального и перорального применения [8].

Дипиридамол ингибирует фосфодиэстеразу тромбоцитов и аденозиндезаминазу, в результате чего происходит торможение инактивации и стимуляция образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение содержания цАМФ в тромбоцитах сопровождается развитием антиагрегационного эффекта. Определенную роль в подавлении агрегации тромбоцитов под влиянием дипиридамола играет усиление продукции простациклина клетками эндотелия. Этот механизм наряду с усилением активности эндогенного аденозина лежит в основе сосудорасширяющего действия препарата. Дипиридамол характеризуется относительно низкой антитромбоцитарной активностью. Для достижения клинически значимого эффекта доза препарата должна составлять около 400 мг/сут. Применение дипиридамола в указанной дозе у больных ИБС

сопряжено с высоким риском развития «синдрома коронарного обкрадывания», а также других побочных эффектов (гастралгия, тошнота, головная боль, головокружение, аллергические реакции) [9].

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид) блокируют конечный этап агрегации тромбоцитов, препятствуя взаимодействию активированных рецепторов с адгезивными белками [10]. Абциксимаб представляет собой фрагмент химерных моноклональных антител к рецепторам тромбоцитов. Внутривенное введение абциксимаба в дозе 250 мкг/кг с последующей инфузией 10 мкг/кг/мин создает постоянную концентрацию препарата в плазме крови. После окончания инфузии концентрация препарата быстро уменьшается в течение 6 часов, затем темп снижения концентрации замедляется, агрегация тромбоцитов восстанавливается через 48 часов. Тирофибан - производное тирозина. Препарат вводят внутривенно болюсом в дозе 25 мкг/кг с последующей инфузией 0,15 мкг/кг/мин. Эффект тирофибана прекращается через 4-8 часов после окончания инфузии. Эптифибатид - синтетический циклический гептапептид. Рекомендуемая схема введения: внутривенно болюсом дважды по 180 мкг/кг с интервалом 10 мин и последующей инфузией 2 мкг/кг/мин. Функция тромбоцитов нормализуется через 2-4 часа после окончания инфузии.

Ингибиторы рецепторов к тромбину (PAR) 1 типа (ворапаксар, атопаксар) препятствуют активирующему воздействию тромбина на тромбоциты [11]. Препараты этой группы в настоящее время активно изучаются в рандомизированных клинических исследованиях.

Схема, иллюстрирующая механизмы действия основных антиагрегантов, представлена на рис. 2.1.

2.2. Проблема резистентности к антиагрегантам

Термином «резистентность» применительно к аспирину обозначается ряд различных феноменов, в том числе неспособность АСК предотвращать атеротромботические осложнения, увеличивать время кровотечения, уменьшать выработку тромбоксана A_2 и вызывать характерные для антиагреганта изменения функции тромбоцитов, определяемые в исследованиях in vitro. Истинная частота феномена неизвестна, но полагают, что от 10 до 20% больных с клинически манифестирующими формами атеросклероза частично или полностью нечувствительны к

АСК. Количество резистентных к аспирину больных возрастает по мере увеличения длительности его применения. [12, 13].

В качестве возможных механизмов развития резистентности к АСК обсуждаются повышенная экспрессия ЦОГ во вновь образовавшихся тромбоцитах, экстратромбоцитарный синтез тромбоксана A_2, конкурентные взаимодействия АСК и других лекарственных препаратов (прежде всего нестероидных противовоспалительных средств, обратимо ингибирующих ЦОГ), генетический полиморфизм ЦОГ-1, ЦОГ-2, синтетазы тромбоксана A_2 и других ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты [13]. Zimmermann и соавт. [14] выделяют 3 основных типа резистентности к аспирину: тип 1 (фармакокинетический) проявляется подавлением образования тромбоксана A_2 in vitro, но не in vivo; тип 2 (фармакодинамический) характеризуется неспособностью аспирина ингибировать образование тромбоксана A_2 как in vitro, так и in vivo; тип 3 (псевдорезистентный) обусловлен независимой от тромбоксана A_2 активацией тромбоцитов.

К факторам, способствующим развитию резистентности к аспирину, относят курение, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, метаболический синдром, стресс, физическую нагрузку, а также ранние сроки после аорто-коронарного шунтирования. В присутствии этих факторов подавление активности ЦОГ-1 тромбоцитов может быть менее выраженным, чем у здоровых лиц. При перечисленных обстоятельствах недостаточное антиагрегантное действие аспирина связывают с повышенной активностью тромбоцитов, ускоренным обновлением популяции тромбоцитов, синтезом соединений, нарушающих взаимодействие аспирина с изоэнзимами ЦОГ. Причиной усиления функциональной активности тромбоцитов могут служить и молекулярно-генетические дефекты [15, 16]. В качестве возможных вариантов генетических нарушений рассматриваются полиморфизм гена гликопротеина IIIa - субъединицы рецептора IIb/IIIa, с которым может быть связано усиление агрегационной способности тромбоцитов, а также гена гликопротеина Ia, который кодирует субъединицу рецептора коллагена гликопротеина Ia-IIa, и гена ЦОГ-1.

Диагностические критерии резистентности к аспирину до настоящего времени не разработаны, и убедительных доказательств клинического значения этого феномена не представлено. В меморандуме рабочей группы по изучению резистентности к аспирину Научного и стандар-

тизационного комитета Международного общества по тромбозу и гемостазу [15] подчеркивается, что возникновение атеротромботического осложнения на фоне лечения аспирином не является основанием для заключения о резистентности к этому препарату, поскольку артериальный тромбоз - это многофакторное явление, развитие которого означает неудачу лечения в целом.

В ходе клинического применения клопидогрела была выявлена выраженная межиндивидуальная вариабельность реакции на прием препарата: у больных, получающих одинаковую дозу клопидогрела, существенно различались степень подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и риск развития тромботических осложнений [17]. Влияние клопидогрела на агрегацию тромбоцитов зависит от способности ферментных систем печени преобразовывать его в активные метаболиты. Резистентность к клопидогрелу в большинстве случаев обусловлена мутациями генов цитохрома Р450 (CYP). Основным ферментом, определяющим реакцию на клопидогрел здоровых людей, является CYP2C19. Варианты гена, кодирующие образование фермента с нарушенной функцией, встречаются довольно часто. По некоторым данным, только ¾ европейцев являются носителями аллеля, обеспечивающего нормальное функционирование ферментов, участвующих в метаболизме клопидогрела [18, 19].

В ряде исследований была продемонстрирована связь носительства мутантного аллеля CYP2C19 у пациентов, длительно принимающих клопидогрел, со снижением уровня его активных метаболитов в крови и ослаблением ингибирования тромбоцитов, а также выявлена ассоциация полиморфизма гена CYP2C19 с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно тромбоза коронарных стентов, установленных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) [20, 21]. Однако в некоторых исследованиях не было обнаружено влияния генного полиморфизма на исходы лечения [22]. Не получено также убедительного подтверждения того, что фармакокинетические взаимодействия клопидогрела с некоторыми лекарственными препаратами (включая ингибиторы протонной помпы - ИПП) имеют клиническое значение [23]. В результате мета-анализа исследований, посвященных проблеме резистентности к клопидогрелу, Holmes и соавт. пришли к заключению о том, что носительство мутантного аллеля CYP2C19 связано со снижением уровня активных

метаболитов клопидогрела и уменьшением степени ингибирования агрегационной способности тромбоцитов, однако статистически значимого влияния на клиническую эффективность клопидогрела полиморфизм гена CYP2C19 не оказывает [24]. Тестирование генотипа, определение остаточной активности тромбоцитов во время лечения и коррекция терапии ингибиторами $P2Y_{12}$ рецепторов на основании результатов лабораторных исследований в настоящее время не рекомендуются, так как это не приводит к улучшению клинических результатов [22, 23, 25].

Наряду с тем, что мутации генов цитохрома Р450 играют определенную роль в ослаблении влияния клопидогрела на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, их значение не стоит преувеличивать. В реальной практике не меньшее, а возможно, и основное влияние на стабильность клинического эффекта клопидогрела и других антиагрегантов оказывает недостаточная приверженность пациентов антитромботической терапии [26].

Превращение прасугрела в активные метаболиты зависит от активности ферментов печени в меньшей степени, чем трансформация клопидогрела [27]. Генотип CYP не оказывает существенного влияния на метаболизм и фармакокинетику прасугрела. По этой причине устойчивость к действию прасугрела встречается реже, чем резистентность к клопидогрелу.

Тикагрелор - активное лекарственное соединение. В процессе печеночной трансформации под влиянием изофермента CYP3A4 образуется его активный метаболит. Поскольку тикагрелор способен непосредственно взаимодействовать с $P2Y_{12}$ рецепторами, его антиагрегационное действие, по сравнению с клопидогрелом, является менее вариабельным [7, 28].

2.3. Безопасность антиагрегантов

Специфические побочные эффекты, свойственные отдельным препаратам, при лечении антиагрегантами развиваются редко. Для АСК таковыми являются реакции гиперчувствительности, обострение бронхиальной астмы, кожная сыпь, для клопидогрела - кожный зуд, кожная сыпь, диспептические расстройства, для тикагрелора - спонтанная одышка и эпизоды брадикардии. Антитромботическое действие любого из антиагрегантов закономерно сочетается с увеличением риска кровоте-

чений, так как в основе и основного, и нежелательного эффектов лежит угнетение гемостаза. Вероятность кровотечений, связанных с приемом антиагрегантов, возрастает по мере увеличения общего кардиоваскулярного риска [29].

Особое значение приобретает безопасность применения АСК, так как аспирин является стандартом длительного (пожизненного) лечения пациентов с хроническими формами атеросклероза. В мета-анализе Antiplatelet Trialists' Collaboration 2009 г. [29] было продемонстрировано почти 50% увеличение риска больших (потребовавших гемотрансфузии или приведших к смерти) желудочно-кишечных и других внечерепных кровотечений, обусловленных приемом аспирина по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Однако абсолютные цифры свидетельствуют о том, что АСК редко вызывает серьезные геморрагические осложнения: их частота не превышала 0,1% в год, а при отсутствии терапии составляла 0,07% в год, достоверного увеличения риска фатальных кровотечений на фоне приема аспирина не отмечалось. По данным мета-анализа Antiplatelet Trialists' Collaboration 2002 г. [30], прием антиагрегантов достоверно увеличивает риск геморрагических инсультов на 22%. Вместе с тем суммарная польза назначения АСК в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний существенно превосходит риск геморрагических осложнений. В целом, количество спровоцированных приемом аспирина больших экстракраниальных кровотечений (в основном желудочно-кишечных) оказалось в 20-50 раз меньше (в зависимости от пола и возраста) числа предотвращенных тромботических осложнений, а у пациентов с ИМ абсолютное увеличение числа кровотечений, требующих переливания крови, было примерно в 100 раз меньше, чем абсолютное число предотвращенных сосудистых катастроф [29, 30]. Антитромбоцитарный эффект АСК (при приеме более 30 мг/сут) не зависит от дозы и достигает максимума при использовании 75-100 мг/сут [3]. В то же время риск кровотечений при продолжительном ежедневном приеме аспирина прямо связан с его дозой. Так, по данным исследования SAPAT, увеличение дозы АСК с 75 мг/сут до 160 мг/сут сопровождалось удвоением числа желудочно-кишечных кровотечений, а при приеме 325 мг/сут риск кровотечений увеличивался еще в два раза [12].

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема АСК обусловлены не только подавлением

агрегации тромбоцитов, но и нарушением синтеза цитопротективного простагландина E_2 вследствие дозозависимого подавления активности ЦОГ-1 в клетках слизистой оболочки. При использовании высоких (аналгетических и противовоспалительных) доз АСК ингибирование ЦОГ-зависимой цитопротекции дополнительно увеличивает риск повреждений слизистой оболочки в 4-6 раз [3]. Более частым, чем кровотечения, побочным эффектом АСК является гастро-интестинальная непереносимость, которую регистрируют в 5-40% случаев. Помимо ингибирования ЦОГ-1 с последующей блокадой синтеза протекторных простагландинов и простациклинов, для развития АСК-ассоциированной гастропатии имеет значение непосредственный контакт АСК со слизистой оболочкой желудка, который может вызвать локальное воспаление и эрозивные повреждения, обусловленные апоптозом эпителиальных клеток [31]. Для уменьшения риска повреждения верхних отделов ЖКТ при длительном лечении используются минимальные (75-100 мг/сут) дозы, а также специальные (буферные и кишечно-растворимые) лекарственные формы АСК.

Предположение о том, что прием различных форм АСК по-разному сказывается на риске кровотечения из верхних отделов ЖКТ, было проверено в многоцентровом исследовании случай-контроль [32]. По данным этого исследования, относительный риск кровотечения для простой, кишечно-растворимой и буферной форм АСК в средней дозе 325 мг/сут и менее составил 2,6, 2,7 и 3,1 соответственно, а для доз более 325 мг/сут - 5,8 для простой и 7,0 для буферной форм препарата. Полученные результаты позволили авторам исследования высказать сомнение в том, что по влиянию на риск кровотечения специальные формы АСК являются более безопасными, чем простая форма. Вместе с тем следует отметить, что специальные формы АСК создавались главным образом для снижения риска не кровотечения, а АСК-ассоциированной гастропатии. Защитное действие буферной формы АСК обеспечивается включением в состав таблетки гидроксида магния, который обладает ощелачивающим действием на содержимое желудка. Однако в связи с низким содержанием этого соединения буферная форма АСК не оказывает существенного влияния на кислотность желудочного содержимого как фактора, способствующего повреждению слизистой. Гастропротективный эффект добавления антацида в состав таблетки обусловлен преимущественно улуч-

шением растворения АСК в воде и ускорением опорожнения желудка. В отличие от буферной формы, защитное действие которой основано на сокращении времени пребывания АСК в полости желудка, применение АСК в кишечно-растворимой оболочке, устойчивой к разрушительному действию соляной кислоты, уменьшает вероятность развития гастропатии за счет предотвращения прямого контакта действующего вещества со слизистой оболочкой желудка [32, 33]. Уменьшение риска развития гастропатии на фоне терапии специальными формами АСК было продемонстрировано в ряде исследований. Так, по данным выполненного в Германии проспективного эпидемиологического исследования [34], после перевода пациентов, изначально получавших незащищенный аспирин, на прием АСК в кишечно-растворимой оболочке доля больных с жалобами на изжогу через 3 месяца лечения достоверно снизилась с 37,5% до 19,1%, а через 2 года терапии сократилась до 10,5%. Доля пациентов, испытывающих дискомфорт в желудке, за 3 месяца и 2 года лечения снизилась с 42,0% до 23,5 и 17,9% соответственно.

В исследованиях, посвященных сравнительной оценке защитного действия двух специальных форм АСК на ЖКТ, были получены противоречивые результаты. Анализ представительной базы данных, выполненный Takada и соавт. [35], не выявил существенной разницы по частоте гастро-интестинальных расстройств между пациентами, продолжительное время принимавшими буферную форму АСК и АСК в кишечно-растворимой оболочке.

2.4. Механизмы действия и фармакокинетика антикоагулянтов

Антикоагулянты препятствуют образованию фибрина за счет воздействия на различные этапы свертывания крови. Препараты прямого действия влияют на факторы свертывания непосредственно в крови, препараты непрямого действия угнетают синтез факторов свертывания в печени. Класс антикоагулянтов включает препараты для парентерального введения и препараты, предназначенные для приема внутрь. Классификация антикоагулянтов представлена на рис. 2.2.

2.4.1. Парентеральные антикоагулянты прямого действия

Основными представителями антикоагулянтов прямого действия, предназначенных для парентерального применения, являются нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины,

гирудин, бивалирудин и фондапаринукс. Необходимо отметить, что гирудин и бивалирудин непосредственно ингибируют факторы свертывания (IIa) и поэтому в полной мере соответствуют названию «антикоагулянты прямого действия». Гепарины и фондапаринукс реализуют свое действие через антитромбин, в связи с чем именуются прямыми антикоагулянтами условно.

Гепарин относится к семейству гликозаминогликанов. Молекула гепарина включает полисахаридные цепи различной длины. В основе антикоагулянтного действия гепарина лежит его связывание с молекулой антитромбина, что вызывает в ней конформационные изменения, благодаря которым многократно увеличивается способность антитромбина инактивировать активированные факторы свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa). Антикоагуляционый эффект гепарина обусловлен главным образом инактивацией тромбина (фактора IIa) и фактора Xa. Для ингибирования тромбина молекула гепарина должна связаться как с молекулой антитромбина, так и с молекулой тромбина. Это возможно при условии, что молекула гепарина состоит не менее чем из 18 сахаридных остатков (т.е. имеет молекулярную массу более 5400 дальтон). Ингибирование фактора Xa происходит за счет воздействия на него комплекса гепарин-антитромбин, но не требует непосредственной связи гепарина с фактором Xa, поэтому может обеспечиваться более короткими молекулами гепарина.

НФГ представляет собой неоднородное вещество, в состав которого входят молекулы с длинными и короткими полисахаридными цепями, поэтому его молекулярная масса варьирует в широких пределах от 3000 до 30000 дальтон. Средняя молекулярная масса препаратов НФГ составляет 12000-16000 дальтон [36]. Схемы введения НФГ различаются в зависимости от клинических задач, для решения которых он применяется. С целью достижения быстрого терапевтического эффекта препарат вначале вводится внутривенно болюсом, затем - путем длительной внутривенной инфузии. После внутривенного введения возможно применение подкожных инъекций 2-4 раза в сутки. Контроль эффективности гепаринотерапии осуществляется по величине активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Терапевтический эффект достигается при условии увеличения АЧТВ в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного ле-

чебного учреждения (обычно 30-40 с). До достижения нижней границы терапевтического диапазона АЧТВ этот показатель рекомендуется определять каждые 6 часов, производя изменения скорости инфузии НФГ в зависимости от результата анализа.

Применение НФГ в клинической практике затруднено в связи с рядом особенностей его фармакокинетики. НФГ плохо абсорбируется из подкожно-жирового слоя, активно связывается с белками плазмы и эндотелиальными клетками, вследствие чего его биодоступность при подкожном введении составляет всего 15-20%, а период полужизни в плазме - 50-60 мин. Уменьшая тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, НФГ способствует усилению действия других индукторов агрегации. Риск геморрагических осложнений определяется дозой НФГ, сопутствующим применением АСК и других антиагрегантов, функциональным состоянием почек и печени. У 1-5% больных НФГ вызывает тромбоцитопению, связанную с нарушениями иммунного характера. После завершения гепаринотерапии существует опасность развития «рикошетного» синдрома, проявляющегося гиперкоагуляцией и рецидивами ишемии миокарда. Продолжительная гепаринотерапия способствует развитию остеопороза. Наконец, само проведение гепаринотерапии, сопряженное с использованием инфузионного насоса и необходимостью мониторинга АЧТВ, довольно-таки трудоемко. По этим причинам в настоящее время в лечении пациентов, имеющих показания к гепаринотерапии, все чаще применяются низкомолекулярные гепарины, в значительной мере лишенные недостатков НФГ. Низкомолекулярные гепарины получают путем деполимеризации НФГ. Наиболее широко в клинической практике применяются эноксапарин, надропарин и дальтепарин.

Средняя молекулярная масса низкомолекулярных гепаринов составляет 4 000-5 000 дальтон [37]. По сравнению с НФГ, низкомолекулярные гепарины характеризуются меньшей степенью связывания с белками плазмы, лучшей всасываемостью из подкожных депо и большей биодоступностью (50-60%), они слабее подвергаются фагоцитозу и не связываются с эндотелиальными клетками, в связи с чем обладают более продолжительным периодом полужизни (2-4,5 часов) и более тесной зависимостью антикоагулянтного эффекта от введенной дозы. Низкомолекулярные гепарины не вызывают тромбоцитопению и не усиливают агрегацию тромбоцитов. Лечение низкомолекулярными гепаринами не

требует мониторирования АЧТВ - контроль терапии может осуществляться на основе оценки активности анти-Ха, но это не является обязательным условием ее проведения.

Низкомолекулярные гепарины вводятся подкожно, в фиксированной дозе. Схема введения низкомолекулярных гепаринов определяется показаниями к применению. Средние дозы низкомолекулярных гепаринов для пациентов с острыми состояниями и высоким риском тромбообразования составляют: эноксапарин - 1 мг/кг 2 раза в сутки, фраксипарин - 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки, дальтепарин - 100 мг/кг 2 раза в сутки. С целью ускорения развития антикоагулянтного эффекта лечение может начинаться с однократного внутривенного болюсного введения препаратов. У пожилых пациентов и больных с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы на 25-50% по сравнению с расчетной.

Гирудин - полипептид с молекулярной массой 7000 дальтон, содержащийся в секрете слюнных желез медицинских пиявок. Гирудин - прямой ингибитор тромбина. Связываясь с молекулой тромбина непосредственно (без воздействия на антитромбин) гирудин необратимо блокирует субстратный и активный каталитический центры тромбина. Благодаря относительно небольшому размеру молекулы гирудин способен ингибировать тромбин, связанный с фибриновым сгустком и тем самым препятствовать увеличению размеров тромба. Гирудин не подавляет активность других сериновых протеаз свертывающей и фибринолитической систем крови (факторы Ха и IXа, калликреин, протеин С, плазмин, тканевой активатор плазминогена). Время циркуляции в крови комплекса гирудин-тромбин составляет 4-6 часов. Связанный с тромбином гирудин утилизируется клетками ретикуло-эндотелиальной системы, свободный гирудин выводится почками [38].

Из числа прямых ингибиторов тромбина в клинической практике используется главным образом гирулог (бивалирудин) - синтетический аналог природного гирудина, пептид, состоящий из 20 аминокислот. В отличие от гирудина, который необратимо связывается с молекулой тромбина, бивалирудин после образования комплекса с тромбином очень быстро метаболизируется под действием протеаз (в том числе и тромбина). Около 20% бивалирудина выводится в неизменном виде с мочой. Период полужизни бивалирудина составляет 35-40 мин. При почечной

недостаточности время его полужизни в плазме крови возрастает [39]. В связи с коротким периодом полужизни терапевтическая концентрация бивалирудина в плазме крови достигается путем внутривенного введения насыщающего болюса с последующей внутривенной инфузией. Рекомендуемая доза бивалирудина для болюсного введения составляет 0,5-0,75 мг/кг, рекомендуемая скорость инфузии - 1,75 мг/кг/ч. У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью рекомендуется уменьшить скорость инфузии. Тяжелая почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² является противопоказанием для применения бивалирудина. Бивалирудин можно вводить через 30 минут после прекращения внутривенного введения НФГ или через 8 часов после подкожного введения низкомолекулярного гепарина. Оценка активности бивалирудина проводится по величине активированного времени свертывания (АВС). Через 5 мин после болюсного введения препарата значение АВС должно составлять 365 ± 100 с. Если величина АВС через 5 мин после болюсного введения составляет менее 225 с, рекомендуется дополнительно ввести бивалирудин внутривенно болюсом в дозе 0,3 мг/кг. При значениях АВС более 225 с и проведении инфузии препарата с рекомендованной скоростью дальнейший мониторинг этого показателя не требуется.

Фондапаринукс - синтетический селективный ингибитор фактора Ха свертывания крови. Избирательно связываясь с антитромбином, фондапаринукс многократно (примерно в 300 раз) усиливает его способность инактивировать фактор Ха, что препятствует образованию тромбина и формированию тромба. Фондапаринукс не влияет на активность тромбина и не обладает непосредственным антиагрегационным эффектом. Препарат вводится подкожно, один раз в сутки в средней дозе 2,5 мг. Результаты коагуляционных тестов (АЧТВ, АВС, протромбиновое время, международное нормализованное отношение - МНО) при этом не изменяются, поэтому терапия фондапаринуксом не требует лабораторного контроля. Пик концентрации в крови достигается через 1-3 часа. Период полужизни фондапаринукса составляет 13,5 часов. Не отмечено значительного связывания препарата с другими белками крови или эндотелия. Фондапаринукс выводится преимущественно почками в неизменном виде. При развитии и по мере усугубления почечной недостаточности плазменный клиренс фондапаринукса снижается, в связи с чем возраста-

ет риск кровотечения. Препарат имеет преимущество перед НФГ и низкомолекулярными гепаринами при повышенной опасности геморрагических осложнений (включая существенное нарушение функции почек) и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [40].

2.4.2. Пероральные антикоагулянты непрямого действия

Пероральные непрямые антикоагулянты - это антагонисты витамина К (АВК), от которого зависит формирование способных к активации факторов свертывания крови. Блокируя фермент витамин К-эпоксидредуктазу (VKORC1), препараты этой группы препятствуют образованию активных форм витамин К-зависимых факторов свертывания - протромбина (фактор II), факторов VII, IX и X. К препаратам этой группы относятся производные индандиона (фенилин) и кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол). Наиболее широко в клинической практике применяется варфарин.

После приема внутрь варфарин быстро абсорбируется из ЖКТ, его концентрация в крови здоровых достигает максимума через 1,5 часа. Период полужизни варфарина составляет 40 часов. Принятый внутрь варфарин (97-99% дозы) связывается с белками плазмы и быстро накапливается в печени. Метаболизм варфарина происходит при участии изоферментов системы цитохрома Р450. Выводится варфарин почками - главным образом в виде метаболитов и (небольшая часть) в неизменном виде. Максимальный эффект варфарина отмечается через 5-7 дней от начала применения. Восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови наблюдается через 4-5 дней после отмены препарата в соответствии со скоростью их синтеза [41, 42]. Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от значения МНО, которое на фоне постоянного приема варфарина должно составлять от 2,0 до 3,0 или от 2,5 до 3,5 в зависимости от показаний. Рекомендуемая начальная доза варфарина - 5 мг/сут. Поддерживающая доза в большинстве случаев составляет 2,5-7,5 мг/сут. Подбор индивидуальной дозы варфарина обычно занимает 7-14 дней. В течение этого времени контроль МНО выполняется 3-4 раза. После достижения желаемого значения МНО в двух последующих измерениях контроль проводится один раз в неделю в течение месяца, затем, при стабилизации дозы варфарина, МНО рекомендуется оценивать один раз в месяц.

Индивидуальные отличия дозы варфарина обусловлены особенностями всасывания, распределения, метаболизма, клиренса препарата у конкретного пациента и различиями реакции системы свертывания крови - причем как у разных больных, так и у одного и того же пациента в процессе лечения.

Резистентность к варфарину встречается редко, точные фармакогенетические причины ее не установлены. Полагают, что основной причиной формирования резистентности к варфарину являются мутации гена белка-мишени - субъединицы 1 витамин К-эпоксид редуктазы, при наличии которой доза варфарина, необходимая для достижения «терапевтического коридора» МНО по сравнению со средней дозой для популяции, возрастает в 7-10 раз [43]. Лучше изучены фармакогенетические причины повышения чувствительности к варфарину, которое проявляется тем, что для достижения целевого значения МНО требуется более низкая, чем средняя для популяции, доза препарата, после отмены варфарина длительно сохраняется антикоагуляционный эффект, на фоне терапии отмечается склонность к кровотечениям и нестабильность МНО. В основе повышенной чувствительности к варфарину лежит полиморфизм ряда генов, в том числе гена цитохрома Р-450, метаболизирующего варфарин в печени - CYP2C9. Частота носительства полиморфных аллелей, снижающих способность метаболизировать варфарин, в российской популяции (европеоиды) составляет около 30% [44]. Клиническое значение генотипов, определяющих особенности метаболизма варфарина, отмечается многими исследователями, но проведение генетического тестирования до начала терапии варфарином с целью определения дозы препарата, оптимальной для конкретного индивидуума, в широкой клинической практике не рекомендуется. Основным методическим приемом подбора оптимальной дозы варфарина является контроль функционального ответа системы свертывания крови по величине МНО.

На фармакокинетику и фармакодинамику варфарина влияют многие лекарственные препараты (табл. 2.1), а также пищевые продукты. Например, листья зеленого салата, белокочанной, брюссельской, китайской капусты, петрушка, шпинат, зеленый чай ослабляют действие варфарина, а клюква, грейпфрут, чеснок, ананас, куркума, корень имбиря - напротив, усиливают его антикоагулянтное действие.

С одной стороны, корреляция между поступлением витамина К с пищей и антикоагулянтным эффектом АВК не является сильной. С другой стороны, подбор дозы варфарина рекомендуется осуществлять на фоне постоянной, стандартной для пациента диеты. Во время лечения варфарином не рекомендуется избегать употребления содержащих витамин К продуктов, так как это может приводить к нестабильному уровню МНО, но их содержание в рационе не должно подвергаться значительным сезонным колебаниям. Дефицит витамина К в организме может развиться из-за недостаточного его поступления при парентеральном питании, усиленной потере белка в кишечнике, а также при печеночной и сердечной недостаточности, повышении основного обмена вследствие гипертиреоза, при лихорадочных состояниях, нарушениях функционирования естественной кишечной флоры. Усиления действия варфарина из-за подавления активности микросомальных ферментов печени следует ожидать после однократного употребления больших количеств алкоголя, тогда как при хроническом употреблении алкоголя наблюдается ослабление антикоагуляционного эффекта АВК.

2.4.3. Пероральные антикоагулянты прямого действия

«Новые» прямые пероральные антикоагулянты (ППАК) - это созданные на рубеже XX и XXI веков лекарственные препараты, препятствующие свертыванию крови путем прямого воздействия на Ха фактор (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан) и на тромбин (дабигатрана этексилат) (рис. 2.3).

Из селективных ингибиторов фактора Ха в клинической практике наиболее широко применяются ривароксабан и апиксабан. За рубежом активно применяется эдоксабан, который пока не зарегистрирован в Российской Федерации.

Ривароксабан быстро всасывается из ЖКТ - максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2-4 часа после приема таблетки. Биодоступность составляет 80-100%. После всасывания значительная часть ривароксбана (до 95%) связывается с белками плазмы. Около ⅔ принятой внутрь дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и впоследствии выводятся в равных частях с мочой и через кишечник, около ⅓ дозы выводится посредством прямой почечной экскреции. В метаболизме ривароксабана участвуют изоферменты CYP3A4 и CYP2J2, а также механизмы, независимые от системы цитохромов. Период по-

лужизни ривароксабана составляет 7-13 часов [45, 46]. Ривароксабан увеличивает протромбиновое время, МНО и АЧТВ, однако в процессе лечения контроль параметров свертывания крови не требуется. Максимальная доза ривароксабана составляет 30 мг/сут, среднетерапевтическая доза - 20 мг/сут. При назначении ривароксабана пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина - КК - 80-50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Для больных с КК 49-30 мл/мин рекомендуемая доза составляет 15 мг/сут. Пациентам с КК менее 15 мл/мин лечение ривароксабаном не рекомендуется. У пациентов с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана изменяется незначительно. Печеночная недостаточность средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) сопровождается выраженным повышением чувствительности к ривароксабану, что необходимо учитывать при выборе дозы. Пациентам с заболеваниями печени, которые сопровождаются коагулопатией, обусловливающей высокий риск кровотечения, ривароксабан противопоказан.

Максимальная концентрация апиксабана в крови достигается через 3-4 часа после перорального приема. Биодоступность препарата составляет 50%. С белками плазмы связывается около 87% принятой внутрь дозы апиксабана. Около ¼ принятой дозы выводится в виде неактивных метаболитов, преимущественно через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет 27% от его общего клиренса. Метаболизм апиксабана осуществляется с участием изофермента CYP3A4/5 и в меньшей степени изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2. Период полужизни апиксабана составляет 11-12 часов [47]. Апиксабан влияет на протромбиновое время, МНО и АЧТВ, но изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны, поэтому их определение с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. Максимальная доза апиксабана составляет 20 мг/сут, среднетерапевтическая доза - 10 мг/сут. Нарушение функции почек легкой (КК - 80-50 мл/мин), средней (КК - 49-30 мл/мин) и даже тяжелой (КК - 29-15 мл/мин) степени не оказывает существенного влияния на концентрацию апиксабана в плазме крови, хотя она и увеличивается по мере прогрессирования почечной недостаточности. Снижение КК до значений менее 15 мл/мин рассматривается как

противопоказание к применению апиксабана. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой и средней степени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуется соблюдать осторожность в применении апиксабана, но коррекции дозы препарата не требуется. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к применению апиксабана.

Эдоксабан быстро всасывается из ЖКТ - его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа после приема внутрь. Биодоступность препарата составляет 62% и не зависит от приема пищи. Связывание с белками плазмы in vitro составляет около 55%. Период полужизни - 10-14 часов. Около 50% эдоксабана выводится почками. Эдоксабан, как и другие селективные ингибиторы фактора Ха, увеличивает протромбиновое время, МНО и АЧТВ, но при приеме терапевтической дозы препарата эти изменения незначительны, изменчивы и не рекомендуются для мониторинга антикоагулянтного эффекта препарата. Рекомендуемая доза эдоксабана составляет 60 мг/сут, у пациентов с КК 15-50 мл/мин - 30 мг/сут. Снижение КК до значений менее 15 мл/мин рассматривается как противопоказание к применению эдоксабана.

Дабигатрана этексилат - предшественник активной формы дабигатрана, не обладающий фармакологической активностью. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ, его последующее превращение в дабигатран происходит путем гидролиза в плазме крови и печени. Дабигатран является сильным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина, воздействующим как на свободный тромбин, так и на тромбин, связанный с фибриновым сгустком. Максимальная концентрация дабигатрана в крови достигается через 0,5-2 часа после перорального приема. Дабигатран характеризуется низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%), которая не зависит от его концентрации. Около 85% дабигатрана выводится почками в неизменном виде, незначительная часть принятой дозы выводится через кишечник. Период полужизни дабигатрана составляет 12-17 часов [48]. Дабигатран увеличивает АЧТВ, экариновое время свертывания и тромбиновое время. Максимальная доза дабигатрана этексилата составляет 300 мг/сут, среднетерапевтическая - 220 мг/сут. Даже умеренно выраженное нарушение функции почек (КК - 49-30 мл/

мин) приводит к отчетливому увеличению концентрации дабигатрана в крови и повышению риска кровотечения. При снижении КК до значений менее 30 мл/мин применение дабигатрана не рекомендуется. К числу противопоказаний к применению дабигатрана относятся нарушения функционального состояния печени и заболевания печени, которые могут оказать влияние на свертываемость крови.

2.5. Механизмы действия и фармакокинетика фибринолитиков

Фибринолитики (тромболитики, активаторы плазминогена) - это лекарственные препараты, способные растворять внутрисосудистые тромбы за счет трансформации плазминогена в плазмин - главный компонент плазменной фибринолитической системы. Фибринолитики разделяют на препараты прямого и непрямого действия. Прямые активаторы плазминогена воздействуют на плазминоген непосредственно. Из наиболее широко применяемых в современной клинической практике препаратов к этой группе фибринолитиков относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена - альтеплаза, производное этого соединения тенектеплаза и рекомбинантная проурокиназа. Непрямым активатором плазминогена является стрептокиназа, которая при взаимодействии с плазминогеном образует комплекс, обладающий способностью преобразовывать плазминоген в плазмин. В зависимости от избирательности по отношению к фибрину фибринолитики подразделяются на нефибринспецифичные (стрептокиназа) и фибринспецифичные (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) препараты. Нефибринспецифичные фибринолитики активируют связанный и не связанный с тромбом плазминоген, вследствие чего оказывают как местное, так и системное фибринолитическое действие. Фибринспецифичные фибринолитики вызывают активацию главным образом связанного с тромбом плазминогена и по сравнению с нефибринспецифичными препаратами значительно слабее влияют на активность плазминогена, циркулирующего в крови.

2.5.1. Нефибринспецифичные фибринолитики

Стрептокиназа - белок, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка. При взаимодействии стрептокиназы с плазминогеном образуется комплекс, обладающий способностью активировать плазминоген, то есть преобразовывать его в плазмин, который и вызывает фибринолиз. Стрептокиназа воздействует как на связанные с тромбом, так

и на циркулирующие в крови молекулы плазминогена. Под влиянием стрептокиназы в плазме крови снижается концентрация фибриногена, плазминогена, V и VII факторов свертывания. Фибринолитический эффект стрептокиназы достигает максимума через 45 мин после введения препарата и сохраняется в течение нескольких часов после окончания инфузии. Обладая свойствами антигена, стрептокиназа вызывает синтез антител. Количество антител к стрептокиназе увеличивается при повторных введениях препарата и вследствие стрептококковой инфекции. Комплекс стрептокиназы и плазминогена частично инактивируется антителами. В зависимости от количества антител время его полужизни составляет от 20 до 80 мин. Стрептокиназа метаболизируется в печени путем гидролиза и в небольшом количестве выводится почками. Нарушение функции почек существенного влияния на скорость выведения стрептокиназы не оказывает. При заболеваниях печени клиренс стрептокиназы замедляется.

2.5.2. Фибринспецифичные фибринолитики

Фибринспецифичные фибринолитики представляют собой синтетические или созданные с применением генной инженерии препараты человеческого тканевого активатора плазминогена. Это соединение активируется фибрином и вызывает трансформацию плазминогена в плазмин непосредственно в тромбе. Влияние фибринспецифичных фибринолитиков на активность циркулирующего в крови плазминогена и, следовательно, уровень фибриногена в крови, выражено значительно слабее, чем у нефибринспецифичных фибринолитиков. В связи с этим фибринспецифичные фибринолитики теоретически являются более безопасными препаратами - их применение сопряжено с меньшим риском кровотечения, чем применение нефибринспецифичных фибринолитиков. Однако по мере увеличения доз фибринспецифичных фибринолитиков и их приближения к необходимым для эффективного лизиса тромба в коронарной артерии, влияние этих препаратов на активность циркулирующего плазминогена и уровень фибриногена в крови возрастает.

Альтеплаза - это гликопротеин, который после активации приобретает способность трансформировать плазминоген в плазмин. Активизация альтеплазы происходит в результате ее соединения с фибрином. Стимулируя превращение связанного с фибрином плазминогена в плазмин, альтеплаза вызывает растворение тромба. Альтеплаза быстро ме-

таболизируется в печени и выводится главным образом почками в виде метаболитов. Период полужизни альтеплазы составляет 4-8 мин. Через 20 мин после болюсного внутривенного введения в крови остается всего 10% исходной концентрации препарата.

Тенектеплаза является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках. Тенектеплаза связывается с фибрином и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин. Тенектеплаза метаболизируется в печени, выводится с желчью и почками. После болюсного внутривенного введения отмечено двухфазное выведение препарата. Начальный период полувыведения тенектеплазы составляет 20-30 мин, конечный период - 42-216 мин.

Рекомбинантная проурокиназа, как и другие фибринспецифичные фибринолитики, активирует связанный с фибрином плазминоген. Одноцепочечная молекула рекомбинантной проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу урокиназы, которая обладает значительно более высокой активностью в отношении связанного с фибрином плазминогена. Возникает «цепная реакция» взаимодействия рекомбинантной проурокиназы с фибринсвязанным плазминогеном, в результате которой фибриновый сгусток разрушается. При внутривенном введении период полужизни рекомбинантной проурокиназы составляет 5-9 мин.

2.6. Межлекарственные взаимодействия антитромботических препаратов.

Под лекарственным взаимодействием понимают влияние одного препарата на эффекты другого при одновременном применении, в результате чего действие одного (или обоих) лекарственных средств усиливается или ослабляется. Различают взаимодействия фармакокинетические, при которых одно вещество влияет на всасывание, метаболизм, распределение или выведение другого, и фармакодинамические - такие как конкуренция за специфические рецепторы.

Процессы трансформации лекарственных препаратов осуществляются главным образом в клетках печени, а также ЖКТ, почек, легких. Основные ферменты, катализирующие их метаболизм, относятся к системе CYP450. Около 50% всех лекарственных соединений трансформи-

руются с участием его изоформ 3А4 и 3А5. Важную роль в метаболизме лекарств играют также изоферменты цитохромов 2С и 2D6. Ингибирование изоэнзимов CYP приводит к увеличению сывороточной концентрации вещества, усилению терапевтического действия и повышению риска побочных эффектов. Избирательное повышение активности (индукция) микросомальных ферментов сопровождается ускоренным снижением концентрации препарата в сыворотке, ослаблением и укорочением лечебного эффекта. Если же в процессе обмена образуются активные или токсические метаболиты, то терапевтические или побочные эффекты будут усиливаться. На действие фармакологических препаратов могут влиять не только другие лекарства, но также пищевые продукты, вещества растительного происхождения, индуцирующие или подавляющие активность ферментов.

Кроме того, взаимодействие возможно на уровне транспортных систем. Доставка многих препаратов к клеткам-мишеням и выведение их из тканей регулируются неизбирательными транспортными белками, в частности, гликопротеином Р (GP-P). Он обеспечивает перенос лекарственных веществ из энтероцитов в просвет кишечника, удаление их из клеток центральной нервной системы, выведение в просвет почечных канальцев и желчных капилляров, и тем самым усиливает элиминацию. Удаление ряда лекарственных субстанций из клеток-мишеней регулирует еще один транспортный протеин, так называемый белок резистентности рака груди (BCRP - breast cancer resistance protein). Ингибирование белков-транспортеров приводит к усилению всасывания и замедлению выведения, а индукция - к ускоренной элиминации лекарств.

За счет фармакодинамических взаимодействий (синергизма основных эффектов) происходит усиление терапевтического действия, но возможно и увеличение риска побочных эффектов.

Для АСК описаны единичные клинически значимые фармакокинетические взаимодействия. К таковым относится увеличение плазменной концентрации и усиление действия метотрексата за счет снижения его почечного клиренса и вытеснения из связи с белками. Применение метотрексата в дозе более 15 мг в неделю совместно с аспирином противопоказано. За счет вытеснения из связи с белками плазмы возможно также усиление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины и токсичности вальпроевой кислоты

[49]. Прием высоких (анальгетических) доз АСК за счет подавления синтеза простагландинов может ослаблять гипотензивное действие бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, натрийуретический эффект, а также препятствовать действию урикозурических препаратов. Доказательств клинической значимости этих взаимодействий при использовании малых доз аспирина (75-100 мг в день) не найдено. Не получили убедительных подтверждений и предположения о клинически значимом взаимодействии АСК с ИПП [50]. Ингибиторы гистаминовых H_2-рецепторов на антитромбоцитарную активность АСК также не влияют [51].

Известно, что клопидогрел, являющийся пролекарством, превращается в активное вещество в ходе сложного двухэтапного окислительного процесса, ключевым ферментом которого служит CYP2C19. Лекарства, ингибирующие активность этого цитохрома, могут нарушать образование активного метаболита и ослаблять антиагрегантное действие препарата. Клинические последствия таких взаимодействий оцениваются неоднозначно, но совместного применения клопидогрела с сильными ингибиторами CYP2C19 флуоксетином, вориконазолом и флуконазолом, а также ципрофлоксацином, карбамазепином рекомендуется избегать. Известно также о конкурентном антагонизме клопидогрела с некоторыми ИПП [52]. Активность их в отношении CYP2C19 варьирует от очень выраженной у лансопразола, омепразола, эзомепразола до слабой у рабепразола и пантопразола [53]. Данные о возможном влиянии ИПП на терапевтическую эффективность клопидогрела противоречивы и доказательств негативного воздействия в клинических исследованиях не получено [54-56]. Рекомендации о предпочтительном использовании пантопразола в комбинации с клопидогрелом основаны на результатах не клинических, а фармакодинамических исследований [25, 57].

Образование активного метаболита прасугрела из вещества-предшественника происходит в результате одноэтапной реакции при участии множества ферментов [58]. Главная роль принадлежит изоэнзимам CYP3A4 и CYP2B6, а при подавлении их активности стабильную плазменную концентрацию активного метаболита обеспечивают CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 [59]. Значимых межлекарственных взаимодействий прасугрела с ингибиторами или индукторами микросомальных фермен-

тов печени [27], а также препаратами, уменьшающими кислотность содержимого желудка [60, 61], не обнаружено.

В метаболизме тикагрелора ведущая роль принадлежит цитохрому CYP3A4 [62], поэтому применение его вместе с кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритановиром, атазанавиром может приводить к многократному увеличению плазменной концентрации антиагреганта и противопоказано. Концентрация тикагрелора также существенно возрастает при назначении его вместе с дилтиаземом и циклоспорином (ингибитором GP-P и CYP3A4). Напротив, мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин) способны значимо уменьшать экспозицию и эффективность тикагрелора. ИПП [63] и блокаторы H_2-рецепторов на антиагрегантный эффект тикагрелора не влияют. При назначении тикагрелора одновременно с субстратами GP-P возможно возрастание плазменной концентрации последних до клинически значимого уровня. Если речь идет о лекарствах с узким терапевтическим окном, требуется клинический (для дигоксина) или лабораторный (для циклоспорина) контроль.

Сложные взаимные влияния обнаруживаются при одновременном назначении антитромботических средств и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Широкое и подчас бесконтрольное применение НПВП больными ИБС по поводу сопутствующих заболеваний для достижения обезболивающего и противовоспалительного эффектов придает дополнительную значимость этим взаимодействиям. Противовоспалительное действие НПВП реализуется за счет подавления активности ЦОГ. Этот ключевой фермент синтеза простагландинов представлен двумя основными изоформами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Конститутивная ЦОГ-1, помимо тромбоцитов, экспрессируется в миокарде, париетальных клетках слизистой желудка, почках, эндотелии и регулирует не только агрегацию тромбоцитов, но также гастропротекцию и почечную функцию [64]. Экспрессия ЦОГ-2 индуцируется воспалительными цитокинами и митогенами, что происходит не только при воспалении и неопластических процессах, но и в процессе атерогенеза, а также при ишемии [65]. Классические неизбирательные НПВП подавляют активность обеих изоформ ЦОГ, селективные (коксибы) - преимущественно ЦОГ-2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и «традиционные» НПВП - диклофенак, этодолак, мелоксикам, которые по селективности близки к целекок-

сибу, существенно реже вызывают осложнения со стороны ЖКТ, однако с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности все обстоит иначе. Селективное ингибирование ЦОГ-2 приводит к ослаблению органопротективных эффектов простациклина: уменьшаются защита эндотелия от воздействия стресса сдвига, сосудорасширяющее, антипролиферативное, антиагрегантное действие. В тоже время не происходит опосредуемого ЦОГ-1 подавления синтеза тромбоксана A_2, и равновесие между активностью простациклина и тромбоксана A_2, между протромботическими и антитромботическими свойствами эндотелия нарушается [64], что способствует внутрисосудистому тромбообразованию и увеличению риска острых ишемических осложнений [65]. Неселективные НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин, кетопрофен, кеторолак) конкурентно обратимо ингибируют ЦОГ, препятствуя антитромбоцитарному действию АСК, что также увеличивают вероятность тромботических (прежде всего, коронарных) осложнений. По некоторым данным, риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения диклофенаком и высокими дозами ибупрофена сопоставим с таковым для коксибов [65]. В то же время совместное с НПВП применение даже малых доз аспирина (который и сам является ингибитором ЦОГ) увеличивает вероятность развития эрозивной гастропатии за счет подавления синтеза простациклина в эпителиальных клетках слизистой желудка [66]. Как уже было указано, неселективные НПВП, ингибируя ЦОГ-1 и подавляя синтез тромбоксана A_2, осуществляют собственное антиагрегантное действие. В связи с этим применение НПВП одновременно с любыми средствами, уменьшающими свертываемость крови, сопряжено с увеличением риска кровотечений [67]. Таким образом, у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском атеротромботических осложнений во время лечения НПВП следует продолжать назначенную ранее антиагрегантную (или антикоагулянтную) терапию. Целесообразно использовать неселективные НПВП в минимально эффективных дозах как можно более короткими курсами.

Увеличение геморрагического риска при одновременном назначении антиагрегантов разных классов или при лечении антиагрегантами в сочетании с фибринолитиками и антикоагулянтами происходит в силу фармакодинамического взаимодействия. Кровоточивость может увеличиваться также при совместном применении антиагрегантов и

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые нарушают активацию тромбоцитов. Некоторые серотонинэргические антидепрессанты вступают в фармакокинетические взаимодействия и с антикоагулянтами.

Наибольшее значение межлекарственные взаимодействия приобретают для препаратов с узким терапевтическим окном, к которым, в частности, относятся АВК. Их действие реализуется посредством ингибирования фермента печеночной трансформации витамина К и нарушения формирования активных плазменных факторов свертывания. Все АВК обладают очень высокой биодоступностью (100% для варфарина), в большой степени связываются с белками плазмы (варфарин на 99%), метаболизируются микросомальными ферментами печени, преимущественно CYP2C9. Ингибирование этого энзима, а также вытеснение АВК из связи с белками может приводить к усилению антикоагулянтного эффекта [68]. На всасывание, печеночный метаболизм АВК, их связывание с белками плазмы или на синтез витамин К-зависимых факторов свертывания влияют многочисленные внутренние и внешние факторы, в частности, поступление витамина К с пищей, сопутствующий прием других лекарств, фитопрепаратов, употребление алкоголя.

Поскольку витамин К продуцируется кишечными бактериями, усиление эффекта непрямых антикоагулянтов возможно при угнетении кишечной микрофлоры антибиотиками. Ускорять всасывание варфарина в желудке, а также замедлять его метаболизм и клиренс с соответствующим усилением антикоагулянтного действия могут ИПП, способные в дополнение к ингибированию CYP2C19 индуцировать CYP2C9 [69]. В связи с этим требуется тщательное наблюдение за пациентами, одновременно принимающими антикоагулянты и ИПП, и дополнительный контроль МНО после назначения и отмены гастропротекторов. В наибольшей степени такое действие свойственно омепразолу, тогда как для пантопразола фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с АВК не обнаружено [69, 70]. Снижение антикоагулянтного эффекта возможно при нарушении всасывания варфарина из ЖКТ.

Значимого усиления активности АВК следует ожидать при назначении взаимодействующих с CYP2C9 антибиотиков, противогрибковых средств, антидепрессантов, антиаритмиков. Препаратами, конкурирующими за CYP2C9 являются НПВП, что может способствовать накоп-

лению варфарина и геморрагическим осложнениям при их совместном применении. Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин, фенитоин) способны ослаблять антикоагулянтный эффект за счет ускоренного разрушения варфарина [68].

Фармакодинамические взаимодействия (например, совместное применение АВК с антиагрегантами) увеличивают геморрагический риск без влияния на активность плазменных факторов свертывания, за счет подавления тромбоцитарного звена гемостаза. Неселективные НПВП, как уже отмечалось, способствуют эрозивному поражению ЖКТ и подавляют активность тромбоцитов, тем самым увеличивая вероятность кровотечений на фоне терапии АВК. Существенно менять экспозицию АВК могут многие вещества растительного происхождения, что следует учитывать при использовании фитопрепаратов. При назначении и/или отмене любого лекарственного средства, диетических «виражах» и алкогольных эксцессах требуется обязательная дополнительная проверка МНО. Перечень препаратов, наиболее существенно влияющих на активность АВК, представлен в табл. 2.1.

Для ППАК описано гораздо меньше клинически значимых лекарственных взаимодействий, что выгодно отличает их от АВК. Изменения антикоагулянтного эффекта ППАК под действием других лекарств и иных факторов обусловлены спецификой их абсорбции, распределения, метаболизма и выведения. Особенности метаболизма ППАК представлены в табл. 2.2.

Так как биодоступность дабигатрана довольно низкая, на его плазменной концентрации могут существенно сказываться даже небольшие изменения всасывания. Одновременный прием ИПП (пантопразола) и H_2-блокаторов приводит к небольшому уменьшению биодоступности дабигатрана, что не требует коррекции дозы антикоагулянта и не отражается на результатах лечения [71]. Влияние ИПП на фармакокинетику ингибиторов фактора Ха маловероятно. ИПП могут безопасно использоваться для устранения диспепсии, вызванной приемом дабигатрана, и профилактики гастро-интестинальных кровотечений на фоне приема любых ППАК у пациентов с повышенным геморрагическим риском [72]. Значимых взаимодействий ППАК с антацидами также не выявлено.

Важным механизмом лекарственного взаимодействия для всех ППАК служит их повторное (после всасывания в кишечнике) выделение

в ЖКТ посредством транспортера GP-P. Этот транспортный белок также участвует в почечном клиренсе лекарств. Конкурентное ингибирование GP-P может приводить к повышению плазменной концентрации и усилению терапевтической эффективности антикоагулянтов. Множество препаратов, в частности, верапамил, дронедарон, амиодарон, хинидин в разной степени ингибируют GP-P. Наиболее существенно влияние верапамила на фармакокинетику дабигатрана, тогда как взаимодействие с ингибиторами Ха фактора признано клинически незначимым. Дилтиазем на плазменную концентрацию ППАК существенно не влияет. Рассматривать уменьшение дозировок ППАК при лечении амиодароном требуется только в тех случаях, когда есть и другие обстоятельства, увеличивающие риск кровотечения.

Таблица 2.1.

Лекарственные препараты, влияющие на антикоагулянтную активность антагонистов витамина К

Лекарственные препараты, усиливающие антикоагулянтный эффект АВК	Аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, ацетоминофен, трамадол, анаболические стероиды, тиреоидные гормоны, глибенкламид, амиодарон, пропафенон, хинидин, дизопирамид, омепразол, циметидин, клофибрат, фенофибрат, ловастатин, симвастатин, флувастатин, розувастатин, аллопуринол, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, интерфероны альфа- и бета, пенициллины, цефалоспорины 2-3 поколения, тетрациклин, монолактамы, метронидазол, триметоприм-сульфаметоксазол, сульфинпиразон, налидиксовая кислота, изониазид, неомицин, флуконазол, кетоконазол, итраконазол, флуоксетин, сертралин, пароксетин, тамоксифен, метотрексат, трастузумаб, фторурацил, циклофосфамид, этопозид, карбоплатин, дисульфирам
Лекарственные препараты, ослабляющие антикоагулянтный эффект АВК	Антитиреоидные препараты, барбитураты, фенитоин, карбамазепин,тразодон, вальпроевая кислота, азатиоприн, циклоспорин, меркаптопурин, колестирамин, коэнзим q10, спиронолактон, сукральфат, антациды, рифампицин, ритонавир, ретиноиды

Таблица 2.2.

Всасывание и метаболизм прямых пероральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Биодоступность	3-7%	50%	62%	66% без пищи, ~100% с пищей
Пролекарство	Да	Нет	Нет	Нет
Выведение: внепочечное / почечное*	20% / 80%	73% / 27%	50% / 50%	65% / 35%
Участие CYP3A4 в метаболизме	Нет	Да (выведение, умеренное влияние)	Минимальное (<4% выведения)	Да (выведение, умеренное влияние)
Всасывание с пищей	Не влияет	Не влияет	На 6-22% больше, влияние на экспозицию минимальное	Увеличивается на 39%
Всасывание с H_2-блокаторами / ИПП	Уровень в плазме снижается на 12-30% **	Не влияет	Не влияет	Не влияет
ЖК переносимость	Диспепсия 5-10%	Проблем нет	Проблем нет	Проблем нет
Период полувыведения	12-17 час	12 час	10-14 час	5-9 час (молодые), 11-13 час (пожилые)

* - всосавшейся дозы при нормальной функции почек, ** - клинически незначимо

Печеночный метаболизм апиксабана и ривароксабана в определенной мере зависит от активности изоформы 3А4 цитохрома Р450, поэтому сильные ингибиторы или индукторы фермента могут изменять их плазменную концентрацию. Существенный неметаболический клиренс апиксабана (выведение более 50% принятой дозы в неизмененном виде) уменьшает риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий. В метаболизме эдоксабана CYP3A4 практически не участвует и коррекции дозы препарата даже при назначении его одновременно с сильными ингибиторами энзима не требуется [73].

Некоторые вещества подавляют активность как CYP3A4, так и GP-P и способны существенно увеличивать плазменную концентрацию ППАК, хотя степень взаимодействия с транспортным белком или цитохромом по отдельности может быть минимальной. В целом, не рекомендуется назначение ППАК совместно с препаратами, которые являются одновременно сильными ингибиторами GP-P и CYP3A4. Сильные индукторы GP-P и/или CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, дексаметазон), будут значительно уменьшать плазменные уровни ППАК, поэтому таких комбинаций также следует избегать или использовать их с большой осторожностью.

По мере накопления опыта и расширения сферы применения ППАК увеличивается и список известных или возможных лекарственных взаимодействий. В третьей редакции «Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий» [74] приводятся сведения о потенциальных механизмах и клинической значимости взаимодействия ППАК с антиаритмическими препаратами и некоторыми другими лекарственными соединениями (табл. 2.3 - цветные таблицы см. на вклейке), а также об ожидаемых изменениях антикоагулянтной активности при совместном назначении ППАК с некоторыми нейролептиками, противосудорожными и противоопухолевыми препаратами (табл. 2.4, 2.5). Для описания выраженности влияний на плазменную концентрацию антикоагулянтов использован ступенчатый алгоритм. Сильный уровень взаимодействия делает совместное назначение противопоказанным (красная, темно-коричневая маркировка) или крайне нежелательным (светло-коричневая маркировка) в силу весьма выраженных изменений антикоагулянтной активности. Если ожидается

клинически значимое увеличение плазменной концентрации и усиление антикоагулянтного эффекта (оранжевая маркировка), требуется коррекция дозы или использование другого ППАК. При минимальном влиянии (желтая и бледно-желтая маркировка) возможно использование стандартной дозы антикоагулянта, если нет одновременно действующих двух и более аналогичных факторов. В последнем случае рекомендуется уменьшение дозы или выбор другого препарата. Следует обратить внимание, что для большого числа лекарственных сочетаний в настоящее время отсутствуют данные прямых фармакокинетических или клинических исследований и возможные последствия таких взаимодействий оцениваются экспертами исходя из общих характеристик препаратов.

Ни один из ППАК не влияет на активность микросомальных ферментов печени или GP-P, и, соответственно, на плазменные уровни субстратов CYP3A4 (например, мидазолама), GP-P (дигоксина), или обоих (аторвастатин), поэтому коррекции дозировок других лекарств при проведении терапии ППАК не требуется.

В силу фармакодинамических взаимодействий прием ППАК одновременно с другими антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами, НПВП сопряжен с увеличением риска кровотечений. Требуется тщательно взвешивать ожидаемую пользу и потенциальный риск таких лекарственных комбинаций и использовать их в течение максимально ограниченного времени. Оправданность назначения редуцированных дозировок ППАК в составе двойной и тройной антитромботической терапии остается предметом дискуссии [74], однако в клинических рекомендациях сохраняется указание на необходимость в таких случаях использовать антикоагулянты в минимальных дозах, эффективность которых доказана для конкретной клинической ситуации [25].

Самостоятельного обсуждения заслуживает взаимодействие препаратов, влияющих на гемостаз, с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, или статинами. Широкое применение статинов в современной клинической практике обусловлено их способностью существенно улучшить прогноз больных с заболеваниями, вызванными атеросклерозом, и пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. По данным многочисленных рандомизированных исследований, статины обеспечивают снижение относительного риска общей смертности до 30%, коронарной смертности до 42%, относительного риска развития острых сосудистых катастроф

до 47%. Влияние статинов на прогноз обусловлено не только гиполипидемическим действием, но и дополнительными свойствами. Основными плейотропными эффектами статинов являются улучшение нарушенной эндотелиальной функции, подавление синтеза медиаторов воспаления, предупреждение окислительной модификации липопротеидов низкой плотности, стабилизация фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки, уменьшение агрегации тромбоцитов и активация фибринолиза.

Поскольку терапия статинами должна проводиться длительно, практически пожизненно, к безопасности такой терапии предъявляются высокие требования. В целом препараты этой группы хорошо переносятся и нежелательные реакции при лечении статинами наблюдаются редко. По данным многоцентровых исследований, количество больных, прекративших прием статинов из-за развития побочных эффектов, не превышает 2-4%. Необходимо отметить, что риск развития побочных явлений увеличивается при совместном применении статинов с препаратами, которые конкурируют с ними за общие изоферменты CYP, ответственного за катаболизм многих лекарственных средств, или являются их прямыми ингибиторами. Этот факт необходимо учитывать при выборе конкретного препарата, так как статины различаются не только по эффективности основного гиполипидемического действия, но и по своим фармакокинетическим свойствам. В табл. 2.6 и 2.7 приводятся возможные варианты межлекарственных взаимодействий, опосредованных угнетением или недостатком CYP. В этом списке, помимо кардиологических препаратов, представлен обширный перечень нейротропных, психотропных, антибактериальных и нестероидных противовоспалительных средств, часть из которых пациенты употребляют бесконтрольно. Применение этих препаратов, а также продуктов растительного происхождения в сочетании со статинами в ряде случаев становится причиной связанных с фармакотерапией нежелательных явлений [75].

Ловастатин, симвастатин и аторвастатин катаболизируются изоферментом CYP3A4, субстратами или прямым ингибиторам которого являются большое количество лекарственных средств и растений. Флювастатин, розувастатин и питавастатин катаболизируются другими изоферментами CYP (CYP2C9 и CYP2C8), причем правастатин, розувастатин и питавастатин подвергаются лишь незначительному метаболизму, поэтому ингибирование CYP никак не сказывается на их фармакокинетике [76, 77].

Таблица 2.6.

Лекарственные взаимодействия статинов с другими препаратами, опосредованные изоформой 3А4 цитохрома Р450 (CYP3A4)

Классы препаратов	Субстраты CYP3A4	Ингибиторы CYP3A4
Статины	Ловастатин, симвастатин, аторвастатин	Аторвастатин
Антиаритмические средства	Хинидин, амиодарон, дронедарон, лидокаин	Амиодарон
Бета-адрреноблокаторы	Пропранолол	
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем, верапамил, амлодипин, фелодипин, лерканидипин, нифедипин, нитрендипин,	Дилтиазем, верапамил, амлодипин
Антагонисты рецепторов АТ II	Лозартан	
Антиангинальные средства		Ранолазин
Антикоагулянты	Ривароксабан, апиксабан, варфарин (R-изомер)	
Антиагреганты	Тикагрелор	Тикагрелор
Гипогликемические препараты	Нателинид	Пиоглитазон
Неселективный антагонист рецепторов эндотелина		Бозентан
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силданафил, тадалафил	
Бензодиазепины	Алпразолам, диазепам, мидазолам, триазолам	Алпразолам

Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Циталопрам, норфлуоксетин, сертралин	Флуовоксамин, флуоксетин, норфлуоксетин
Другие антидепрессанты	Миртазапин, нефазодон, ребокитин, венлафаксин, тразодон	Нефазодон
Антипсихотические препараты	Галоперидол, арипипразол, рисперидон, зипрасидон, пимозид, кветиапид	
Опиоидные анальгетики	Алфентанил, бупренорфин, кодеин, фентанил, метадон, левацетилметадон	
Снотворные препараты	Зопиклон, залеплон, золпидем	
Противорвотные препараты	Апрепитан, ондансетрон	Апрепитан
Иммунодепрессанты	Циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус	Циклоспорин
Противоопухолевые препараты	Доцетаксел, тамоксифен, паситаксел, циклофосфамид, доксорубицин, эрлотининд, этопозид, ифосфамид, тенипозид, винбластин, винкристин, виндезин, иматиниб, иринотекан, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус, анастрозол, гефитиниб	Иматиниб, нилотиниб, бикалутамид

Макролидные антибиотики	Кларитромицин, эритромицин, телитромицин	Кларитромицин, эритромицин, телитромицин
Другие антибиотики		Хлорамфеникол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, изониазид
Противогрибковые препараты	Кетоконазол, итроконазол	Кетоконазол, итроконазол, флуконазол, вориконазол, лозаконазол
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Индавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир	Индавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, ампренавир, атазанавир, фосампринавир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз, невирапин, этравирин	Делавирдин
Ингибиторы протеазы вируса гепатита С	Боцепровир, телапревир	Боцепровир, телапревир
Прокинетики	Домперидон	
Антигистаминный препараты	Хлорфенамин, хлорфенирамин	
Противоязвенные препараты		Циметидин, ранитидин
Глюкокортикоиды	Будесонид, гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон	
Агонисты и антагонисты половых гормонов	Финастерид, эстрадиол, прогестерон, этинилэстрадиол, тестостерон, торемифен, бикалутамид	Гестоден, мифепристон, пероральные контрацептивы

Препараты для лечения бронхиальной астмы		Зилеутон
Растительные и пищевые продукты	Зверобой, эхинацея	Грейпфрутовый сок, кафестол (в кофе), пиперин (в перечных), гинкго билоба, валериана, расторопша пятнистая

Таблица 2.7.

Лекарственные взаимодействия статинов с другими препаратами, опосредованные изоформой 2С9 цитохрома Р450 (CYP2C9)

Классы препратов	Субстраты CYP2C9	Ингибиторы CYP2C9
Статины	Флювастатин	Флювастатин, ловастатин
Антиаритмические средства	Амиодарон	Амиодарон
Фибраты		Фенофибрат
Диуретики	Торасемид	
Антагонистры рецепторов АТ II	Лозартан, ирбесартан, кандесартан	
Неселективный антагонист рецепторов эндотелина		Бозентан
Антикоагулянты	Варфарин (S-изомер)	
Гипогликемические препараты	Глибенкламид, глипизид, глимепирид, толбутамид, глибурид, натеглинид, росиглитазон	
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силданафил	
Трициклические антидепресссанты	Амитриптилин	

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин	Флуовоксамин, сертралин
Противоэпилептическе средства	Фенитоин	Вальпроевая кислота
Противоопухолевые препараты	Тамоксифен	Капецитабин, тенипозид
Противогрибковые препараты	Тербинафин	Флуконазол, вориконазол, миконазол
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, супрофен, целекоксиб	Фенилбутазон
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ		Этравирин
Противоподагрические препараты		Пробенецид, сульфинпиразон
Антигистаминные средства		Циклизин, прометазин
Препараты для лечения бронхиальной астмы		Зафирлукаст
Анаболический стероид		Оксандролон
Растительные и пищевые продукты		Аментофлавон (гинко билоба, зверобой), флавоны, флавонолы (цедра цитрусовых, лук, зелёный чай, красное вино, облепиха, какао)

Активность CYP2C9 может быть снижена у пациентов - носителей полиморфного аллеля гена этого фермента. Установлено, что те или иные полиморфизмы гена CYP2C9 определяются примерно у трети пациентов, что может обусловливать повышенную чувствительность к варфарину. В европейской популяции наиболее часто встречаются аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, всего же таких вариантов описано более 60 [78, 79]. Ряд препаратов является индукторами CYP: пиоглитазон, фенобарбитал, некоторые противоэпилептические препараты и антибиотики (рифампицин, нафциллин, рифабутин), противорвотное средство апрепитант, а также зверобой (для CYP2C9). При совместном использовании этих лекарств и растений со статинами, гиполипидемическая активность последних может быть снижена [75].

Нежелательные следствия лекарственных взаимодействий могут возникать и при применении некоторых статинов с антикоагулянтами и антиагрегантами. Правастатин, розувастатин и питавастатин могут применяться с любыми препаратами этих групп без каких-либо ограничений. При использовании флювастатина может потребоваться коррекция дозы варфарина. У больных, которым необходимо проводить терапию ППАК, возникают определенные ограничения для применения симвастатина и аторвастатина, Так, назначение аторвастатина в сочетании с ривароксабаном, апиксабаном и тикагрелором, может изменить их плазменную концентрацию. Аторвастатин является сильным ингибитором и субстратом GP-P [80, 81], что необходимо учитывать при проведении терапии ППАК, антиагрегантами и варфарином. Ряд других статинов также являются субстратами или ингибиторами GP-P, но угнетают его действие в меньшей степени (табл. 2.8) .

Учитывая все приведенные данные, при необходимости совместного использования статинов с тикагрелором, варфарином или ППАК предпочтительными являются правастатин, питавастатин или розувастатин. Среди ППАК наименьшим риском межлекарственных взаимодействий со статинами (кроме аторвастатина) обладает дабигатран. Нецелесообразно совместное применение флювастатина с варфарином, поскольку активность S-изомера варфарина, метаболизм которого зависит от эффективного функционирования CYP2C9, значительно превышает активность R-изомера. Воздействие ловастатина, симвастатина и аторвастатина на активность CYP3A4 влияет на эффекты варфарина в меньшей степени.

Таблица 2.8.

Лекарственные взаимодействия статинов с кардиологическими препаратами, опосредованные влиянием на транспортный белок гликопротеин Р (GP-P)

Классы препаратов	Субстраты GP-P	Ингибиторы GP-P
Статины	Ловастатин, симвастатин, питавастатин, правастатин, аторвастатин	Аторвастатин $^{++}$, симвастатин, питавастатин, ловастатин
Антиаритмические средства	Хинидин	Амиодарон$^{++}$, дронедарон$^{++}$, пропафенон, хинидин
Блокаторы кальциевых каналов	Верапамил, дилтиазем	Нифедипин, фелодипин, верапамил $^{++}$
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол, талиналол	Карведилол $^{++}$, пропранолол, талиналол
Препараты, влияющие на РААС	Лозартан, алискирен	Каптоприл, лозартан, телмисартан
Антикоагулянты	Варфарин, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан	Варфарин
Антиагреганты	Клопидогрел, тикагрелор	Дипиридамол, тикагрелор
Антиангинальные средства		Ранолазин
Симпатолитики		Резерпин
Сердечные гликозиды	Дигоксин	

++ - сильные ингибиторы GP-P.

Литература

1. Banerjee A. Aspirin and Salicylates. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2002;7(1):44 -47.
2. Cyrus T., Sung S., Zhao L. et al. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. Circulation 2002;106:1282-1287.
3. Patrono C., Garcıa Rodrıguez L.A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373-2383.
4. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Platelets. Ed. Michelson A.D. San Diego: Academic Press 2006:1127-1144.
5. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopiridine, in humans. Drug Metab Dispos 2007;35:1096-1104.
6. Husted S., van Giezen J.J. Ticagrelor: the first reversibly binding oral $P2Y_{12}$ receptor antagonist. Cardiovasc Ther 2009;27(4):259-274.
7. Gurbel P.A., Bilden K.P., Butler K. et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. Circulation 2009;120(25):2577-2585.
8. Cattaneo M. New $P2Y_{12}$ inhibitors. Circulation 2010;121:171-179.
9. Eisert W.G. Dipiridamole in antithrombotic treatment. Adv Cardiol 2012;47:78-86.
10. Armstrong P.C., Peter K. GpIIb/IIIa inhibitors: From bench to bedside and back to bench again. Thromb Haemost 2012;107:808-814.
11. Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. Am Heart J 2009;157:253-262.
12. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris: The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992;340(8833):1421-1425.
13. Wang T.H, Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity Eur. Heart J. 2006;27:647 - 654.
14. Zimmermann N., Wenk A., Kim U. et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. Circulation 2003;108;5:542—547.

15. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2005;3:1-3.
16. Maree A.O., et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. J. Thromb. Haemost 2005; 3(10): 2340-2345.
17. Gurbel P.A., Tantry U.S. Clopidogrel resistance? Thrombosis Res 2007;120:311-321.
18. Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation 2004;109:166-171.
19. Hulot J.S., Bura A., Villard E. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphismis is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006;108(7):2244-2247.
20. Collet J.-P., Hulot J.-S., Pena A. et al. Cytochrome P4502C12 polymorphism in young patients treated clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet 2009;373:309-317.
21. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., et al. Cytochrome P450 2C19 loss of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009;30:916-922.
22. Paré G., Mehta S.R., Yusuf S., et al Effects of CYP2C19 Genotipe on Outcomes of Clopidogrel Treatment. N Engl J Med 2010;363:1704-1714.
23. Frelinger A.L.III, Bhatt D.L, Lee R.D, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, comedications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. J Am Coll Cardiol 2013; January 9.
24. Holmes M.V., Perel P., Shah T. et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306(24):2704-2714.
25. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2017;0:1-48 doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
26. Kolandaivelu K., Bhatt D.L. Overcoming ‘resistance’ to antiplatelet therapy: targeting the issue of nonadherence. Nat Rev Cardiol 2010;7(8):461-467.

27. Farid N.A., Payne C.D., Small D.S. et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole effect prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. Clin Pharmacol Ther 2007;81(5):735-741.
28. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral $P2Y_{12}$ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007;50(19):1852-1856.
29. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-1860.
30. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
31. Tarnawski A., Stachura J., Gergely H., Hollander D. Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat. Eur J Clin Invest 1990;20:432-440.
32. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996;348:1413-1416.
33. Hawthorne A.B., Mahida Y.R., Cole A.T., Hawkey C.J. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991;32:77-83.
34. Dietz R., Rauch B. Leitline zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronarien Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft fr Kardiologie. Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Z Kardiol 2003;92:501-521.
35. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52(3):181-191.
36. Hirsh J., Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: heparin. Circulation 1994;89:1449-1468.
37. Hirsh J., Levine M.N. Low-molecular-weight heparin. Blood 1992;79:1-17.
38. Markward F. Past, present and future of hirudin. Haemostasis 1991;21:11-26.
39. Fox I., Dawson A., Loynds P. et al. Anticoagulant activity of hirulog, a direct thrombin inhibitor in humans. Thromb Haemost 1993;69:157-163.

40. Hirsh J. Fondaparinux. D.C.Decker Inc 2007, 58 p.
41. O'Reilly R.A. Vitamin K and oral anticoagulant drugs. Ann Rev Med 1976;27:245-261.
42. Sutsliffe F.A., MacNicholl A.D., Gibson G.G. Aspects of anticoagulant action: a review of the pharmacology, metabolism and toxicology of warfarin and congeners. Rev Drug Metabol Drug Intraction 1987;2:225-272.
43. Oldenburg J et al. Comparative genetics of warfarin resistance. Hämostaseologie 2014;34:143-159.
44. Сироткина ОВ с соавт. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Российский кардиологический журнал 2004;6(50):47-50.
45. Kubitza D., Becka M., Wensing G. et al. Safety, pharmacodynamics, an pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:873-880.
46. Mueck W., Kubitza D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;76(3):455-466.
47. Frost C., Wang J., Nepal S. et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;75(2):476-487.
48. Stangier J., Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost 2009;15 Suppl 1:9S-16S.
49. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией Гилмана А.Г., редакторы Хардман Дж., Лимберт Л. Пер. с англ. - М., Практика, 2006. стр 55-57.
50. Fortuna L.A., Pawloski P.A., Parker E.D. et al. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2016;2:13-19.
51. Taheta A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;374:119-125.

52. Angiolillo D.J, Gibson C.M, Cheng S., et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. Clin Pharmacol Ther 2011; 89:65-74.
53. Li X.-Q., Andersson T.B., Ahlstro¨m M., Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos 2004;32:821-827.
54. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. Ann Pharmacother 2009;43:1266-1274.
55. Sarafoff N., Sibbing D., Sonntag U., et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. Thromb Haemost 2010;104:626-632.
56. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., et al. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2010;363:1909-1917.
57. Moukarbel G.V., Bhatt D.L.. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. Circulation 2012;125:375-380.
58. Jakubowski J.A., Winters K.J., Naganuma H., Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent: a review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. Cardiovasc Drug Rev 2007;25:357-374.
59. Rehmel J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. Drug Metab Dispos 2006;34:600-607.
60. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M., et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989-997.
61. Small D.S., Farid N.A., Li Y.G. et al. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. Curr Med Res Opin. 2008;24(8):2251-2257.
62. Teng R. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile of the Oral Antiplatelet Agent Ticagrelor. Clin Pharmacokinet 2012;51:305-318.
63. Goodman S.G., Clare R., Pieper K.S. et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor/clini-

cal perspective. Circulation 2012;125:978-986.
64. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001;345:433-442.
65. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769-779.
66. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35:1127-1146.
67. Schmidt M., Lamberts M., Schjerning Olsen A.-M. et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy 2016;2:108-118.
68. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III) Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost 2013;110:1087-1107.
69. Teichert M., van Noord C., Uitterlinden A.G. et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. Br J Haematol 2011;153:379-385.
70. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazol drug interactions in man: an updated review. Int J Clin Pharmacol Ther 1996;34:243-262.
71. Liesenfeld K.H., Lehr T., Dansirikul C. et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. J Thromb Haemost 2011;9:2168-2175.
72. Agewall S., Cattaneo M., Collet J.P. et al. on behalf of ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy Eur Heart J 2013; 34:1708-1715.
73. 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 Advance Access published August 31, 2015 doi:10.1093/europace/euv309.
74. Steffel J., Verhamme P.,. Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;00:1-64 doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
75. Семенова Л.А., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. Атеросклероз и дислипидемии 2013; 2:4 - 18.
76. Shitara Y., Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Clin Pharmacol Ther 2006;112 (1):71-105.
77. Neuvonen P.J. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. Curr Opin Investig Drugs 2010;11(3):322-332.
78. Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н. и др. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на безопасность терапии варфарином. Клиническая практика 2013; 4: 3-10.
79. Johnson J.A., Caudle K.E., Gong L. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther 2017; 102(3): 397-404.
80. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-3 в рациональной фармакотерапии в кардиологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):701-707.
81. Wessler D.J., Grip L.T., Mendell J., Giugliano R.P. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. JACC 2013;61(25):2495-502.

Тестовые вопросы

1. Укажите механизм действия ацетилсалициловой кислоты
   a) инактивация ЦОГ-1
   b) блокада $P2Y_{12}$ рецепторов
   c) блокада рецепторов к тромбину
2. Укажите механизм действия клопидогрела
   a) инактивация ЦОГ-1
   b) блокада $P2Y_{12}$ рецепторов
   c) блокада рецепторов к тромбину

3. Укажите механизм действия тикагрелора
   a) инактивация ЦОГ-1
   b) блокада $P2Y_{12}$ рецепторов
   c) блокада рецепторов к тромбину
4. Укажите механизм действия ривароксабана
   a) уменьшение образования протромбина
   b) прямое воздействие на Ха фактор
   c) прямое воздействие на тромбин
5. Укажите механизм действия дабигатрана этексилата
   a) уменьшение образования протромбина
   b) прямое воздействие на Ха фактор
   c) прямое воздействие на тромбин
6. Контроль терапии нефракционированным гепарином осуществляется:
   a) по величине тромбинового времени
   b) по величине протромбинового времени
   c) по величине величине АЧТВ
   a) по анти-Ха активности плазмы
   d) величине МНО
7. Укажите прямой пероральный антикоагулянт, предпочтительный для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК -15-29 ммоль/л)
   a) ривароксабан
   b) дабигатран
   c) апиксабан
8. Укажите нефибринспецифичный тромболитик
   a) стрептокиназа
   b) альтеплаза
   c) тенектеплаза
   d) рекомбинантная проурокиназа
9. Из-за фармакокинетического взаимодействия варфарина и амиодарона при их совместном назначении:
   a) полагается уменьшить дозу амиодарона
   b) полагается уменьшить дозу варфарина
   c) требуется более частый контроль МНО в начале лечения
   d) совместного применения этих препаратов следует избегать
10. Какой из перечисленных фитопрепаратов значимо влияет на антикоагулянтный эффект прямых пероральных антикоагулянтов?

a) валериана
b) гинкго
c) пустырник
d) зверобой продырявленный

11. Какой из перечисленных фитопрепаратов усиливает антикоагулянтый эффект варфарина?

a) валериана
b) гинкго
c) пустырник
d) зверобой продырявленный

12. Каким образом ингибиторы протонной помпы взаимодействуют с тикагрелором?

a) могут усиливать антиагрегантный эффект тикагрелора
b) могут ослаблять антиагрегантный эффект тикагрелора
c) могут замедлять выведение неактивных метаболитов тикагрелора
d) не влияют на фармакокинетику тикагрелора

13. Выберите правильное утверждение:

a) омепразол ускоряет всасывание, замедляет метаболизм и клиренс варфарина
b) омепразол затрудняет всасывание, ускоряет метаболизм и клиренс варфарина
c) варфарин приводит к ослаблению действия омепразола
d) фармакокинетических взаимодействий между омепразолом и варфарином нет

14. Выберите правильное утверждение:

a) прием любых антибиотиков приводит к значимому изменению плазменной концентрации прямых пероральных антикоагулянтов
b) при совместном назначении прямых пероральных антикоагулянтов с рифампицином антикоагулянтный эффект ослабляется
c) при совместном назначении прямых пероральных антикоагулянтов с рифампицином действие антикоагулянтов усиливается

15. Укажите статин, предпочтительный для применения в сочетании с тикагрелором, варфарином и прямым пероральным антикоагулянтом

a) симвастатин
b) атровастатин
c) розувастатин

ГЛАВА 3.

Т.В.Вавилова

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МОНИТОРИНГЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Список сокращений

АДФ - аденозиндифосфат
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ГИТ - гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИИ - ишемический инсульт
МИЧ - международный индекс чувствительности
МНО - международное нормализованное отношение
ОКС - острый коронарный синдром
ПВ - протромбиновое время
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ТВ - тромбиновое время
ЦОГ - циклооксигеназа
dTT - разведенное тромбиновое время
VASP - фосфорилирование фосфопротеина, стимулированного вазодилатацией

Вопрос назначения антитромботических препаратов предусматривает клиническое решение, которое не основывается на каких-либо лабораторных данных. Врач должен быть ориентирован на выполнение рекомендаций по антитромботической терапии при разных заболеваниях, обладать знаниями механизмов тромбообразования и умением применить эти знания в конкретной клинической ситуации, а также располагать сведениями о действии фармакологических препаратов, их фармакокинетике и фармакодинамике. Возможность и умение соотнести потенциальную пользу от назначения того или иного антитромботического средства и риск, который неизбежно за таким назначением последует, составляет основу эффективной и безопасной защиты больного от тромботических

событий. Дополнительным основанием для правильной оценки пользы и риска, эффективности и безопасности лекарственного средства у конкретного пациента могут служить лабораторные исследования.

3.1. Лабораторный мониторинг антиагрегантной терапии

При назначении антиагрегантных препаратов постоянный контроль функциональной активности тромбоцитов не требуется. Однако поскольку высокая остаточная тромбоцитарная активность на фоне приема антиагрегантов достоверно связана с прогнозом, то, по мнению Междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского Национального общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления, становится очевидной необходимость тестирования функции тромбоцитов в определенных клинических ситуациях [1]:

- высокий риск тромбоза стента (повторные острые коронарные синдромы - ОКС, ишемический инсульт - ИИ, острая ишемия нижних конечностей, тромбоз стента в анамнезе, множественные стентирования, поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард);
- высокий риск развития кровотечений;
- подозрение на резистентность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии - клопидогрелу или аспирину (+генотипирование);
- проблемы с приверженностью к лечению;
- подготовка к проведению аорто-коронарного шунтирования или другого, в том числе некардиального, оперативного вмешательства;
- назначение генерического клопидогрела, замена клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замена тикагрелора на клопидогрел.

Такого же мнения придерживается Европейское общество кардиологов, что было закреплено в Рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2014) [2]. Оценка функции тромбоцитов или генетический анализ может рассматриваться в качестве полезного исследования в специфических ситуациях высокого риска, например, тромбоз стента в анамнезе, неуверенность в приверженности больного лечению, подозрение на резистентность, высокий риск кровотечений. В то же время рутинное исследование функции тромбоцитов или генетический анализ для подбора

терапии аспирином или клопидогрелом до или после стентирования не рекомендуются. В силу значительной вариабельности биоэквивалентности в генериках клопидогрела, определение остаточной реактивности тромбоцитов целесообразно и пациентам, получающим генерический клопидогрел или переходящим на него с оригинального препарата.

Случаи клинической неэффективности заставляют искать возможности лабораторного контроля антиагрегантной терапии. Общепризнанным стандартом является исследование функции тромбоцитов методом индуцированной агрегации, основанном на активации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме веществами, которые запускают активацию и агрегацию тромбоцитов через воздействие на соответствующий рецептор или цепочку биохимических реакций внутри клетки. Реакцию тромбоцитов оценивают во времени по их функциональному ответу - скорости и степени агрегации клеток. Методы, которые фиксируют эти реакции, различны: импедансный, оптический (по светопропусканию или светорассеянию). Такое лабораторное исследование имеет хорошую приборную базу, однако недостаточно стандартизовано, требует опыта и стабильности лабораторной команды и клиницистов. Основные использующиеся индукторы: коллаген, аденозиндифосфат (АДФ), арахидоновая кислота. Эффект аспирина на функциональные финальные реакции первичного гемостаза в организме отражает исследование агрегации с агонистами коллагеном и арахидоновой кислотой. Для оценки действия клопидогрела, прасугрела, тикагрелора информативным является индукция с помощью АДФ, что соответствует непосредственному действию препаратов на рецепторы тромбоцитов к АДФ. На рис. 3.1 приведены примеры агрегатограмм, которые могут служить основанием для определения эффективности антиагрегантной терапии.

Выделяют также методы непосредственного наблюдения за рецепторами тромбоцитов (проточная цитометрия, фосфорилирование фосфопротеина, стимулированного вазодилатацией - VASP), но распространенность их пока незначительна. Для контроля за аспиринотерапией можно также использовать тесты, которые характеризуют биохимические последствия ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) - 1 и продукции тромбоксана A_2. Маркером постоянной незаблокированной генерации тромбоксана может служить уровень 11-дегидротромбаксана B_2 в моче. Тест используется редко из-за экономических причин и трудностей стандартизации исследования.

Приобрели популярность и методы оценки функции тромбоцитов непосредственно у постели больного - VerifyNow и Multiplate, но из-за высокой стоимости исследования и отсутствия определенности в рекомендациях они пока не получили широкого распространения в повседневной практике.

Необходимо заметить, что некоторые исследования не показали пользы от тестирования функции тромбоцитов для улучшения результатов антиагрегантной терапии, а эксперты не видят пользы от выполнения функциональных тестов и коррекции терапии на их основании [3]. Так, в исследовании ARCTIC не показано преимущества в исходах при использовании мониторинга антитромбоцитарной терапии после чрескожных коронарных вмешательств, частоте больших и малых кровотечений в группе мониторинга по сравнению с контролем - 2.3% против 3.4% (HR [95% CI]: 0.66 [0.41; 1.08], p=0,10) [4]. Авторы сделали вывод о том, что аспирин- и клопидогрел-резистентность не являются модифицируемыми маркерами риска для продленной антитромбоцитарной терапии. А на основании исследования ANTARCTIC авторы не поддержали тактику оценки функции тромбоцитов с целью контроля эффективности применения, выбора типа и дозировки антиагрегантных средств у пожилых пациентов [5].

Таким образом, до настоящего времени не существует убедительных доказательств безоговорочного тестирования функции тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии, однако такое лабораторное исследование может быть полезным в определенных клинических случаях при условиях достаточного опыта лаборатории и лечащего врача [6].

3.2. Лабораторный мониторинг антикоагулянтной терапии

Рекомендации по лабораторной поддержке антикоагулянтной терапии являются более определенными. С этой позиции можно выделить основные и дополнительные методы оценки, которые по-разному будут использоваться в случае назначения разных препаратов. Сводная табл. 3.1 демонстрирует возможности применения тестов в ходе антикоагулянтной терапии. Выполнение и интерпретация результатов лабораторных исследований гемостаза имеют определенные особенности, которые важно знать для правильного их использования у пациентов, получающих антикоагулянты [7].

Таблица 3.1.

Применение лабораторных исследований в программах мониторинга антикоагулянтной терапии и для оценки риска геморрагических осложнений в зависимости от типа антикоагулянта*

Группа антикоагулянтов, препараты	Тесты перед началом лечения	Тесты для мониторинга лечения	Дополнительные исследования
Гепарин нефракционированный (лечебные дозы)	КАК, ОАМ, креатинин, СКФ	АЧТВ	Количество тромбоцитов с 4 по 14 день лечения через день
Гепарин низкомолекулярный (профилактические дозы)	КАК, ОАМ, креатинин, СКФ	Не требуются	Количество тромбоцитов с 4 по 14 день лечения через день
Гепарин низкомолекулярный (лечебные дозы)	КАК, ОАМ, креатинин, СКФ	Анти-Ха активность у беременных однократно (при необходимости коррекции дозы - повторно) через несколько дней после начала терапии. Взятие крови через 3-4 часа после инъекции	Количество тромбоцитов с 4 по 14 день лечения через день
Анти-витамин К препараты (варфарин)	КАК, ОАМ, АСТ, АЛТ	МНО по схеме, начиная с 3 дня терапии	По клинической ситуации

Прямой ингибитор тромбина - дабигатран	КАК, ОАМ, ПВ, АЧТВ, креатинин, СКФ	Постоянный мониторинг не требуется, АЧТВ и тромбиновое время может быть полезным при определении приверженности лечению или перед экстренной операцией	СКФ один раз в 3-12 месяцев в зависимости от возраста и начального состояния почечной функции
Прямые ингибиторы фактора Ха (анти-Ха препараты) - ривароксабан, апиксабан	КАК, ОАМ, ПВ, АЧТВ, АЛТ, АСТ, креатинин, СКФ	Постоянный мониторинг не требуется	СКФ один раз в 3-12 месяцев в зависимости от возраста и начального состояния почечной функции

* - получаемые пациентом антитромботические средства обязательно должны быть отмечены в направлении на исследование, КАК - клинический анализ крови, ОАМ - общий анализ мочи

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ или АПТВ) - это скрининговый лабораторный тест, моделирующий in vitro реакции коагуляционного каскада, развивающиеся по внутреннему пути активации, то есть без участия фактора VII и тканевого фактора (TF). Для запуска реакции в цитратную бестромбоцитную плазму добавляются парциальные (лишенные TF) тромбопластины - фосфолипидная смесь, действующая подобно тромбоцитарному фактору 3 и укорачивающая время свертывания плазмы в присутствии ионов кальция. Дополнительными активаторами являются неорганические или органические вещества. Скорость образования сгустка в пробирке зависит от активности факторов XII, XI, IX, VIII и частично от тесно связанного с фактором VIII фактора Виллебранда. Факторы X и V, образующие протромбиназу, а в последующем протромбин и фибриноген, в меньшей степени влияют на результат измерения. В настоящее время стандартизация теста недостаточна, насчитывается более 300 лабораторных методов определения АЧТВ. Все коммерческие реагенты АЧТВ варьируют по своей чувствительности по отношению к активности факторов, гепарину и волчаночному антикоагулянту. В связи с этим длительный мониторинг терапии лечебными дозами гепарина представляет собой значительные трудности.

Референтное значение АЧТВ в среднем составляет 30-40 сек; зависит от вида и активности реагентов, от типа оборудования. Каждой лаборатории рекомендуется определить свои «локальные» значения с учетом конкретных приборов и наборов реактивов. Укорочение АЧТВ клинического значения не имеет, поскольку часто бывает связано с погрешностями взятия и обработки крови. Кроме того, скрининговые тесты отражают только 5 % генерируемого после запуска реакции тромбина, а остальное его количество нарастает уже после первичного образования сгустка, которое и засекает детектирующая система коагулометра.

Причины удлинения АЧТВ.

1. Врожденное или приобретенное снижение количества или активности факторов XII, XI, IX, VIII, в меньшей степени - X, V, II, фактора Виллебранда. Чувствительность к фибриногену (фактор I) ограничена;
2. Наличие в пробе гепарина (введенного пациенту или попавшего из катетера) или прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), но не низкомолекулярных гепаринов. Это объясняется высокой антитромбиновой

активностью нефракционированного гепарина. Блокирование тромбина определяет снижение скорости образования фибрина, что и фиксируется в тесте АЧТВ. «Масла в огонь» подливает взаимодействие гепарина с факторами Ха и IXa.

3. Наличие в пробе продуктов деградации фибрина/фибриногена (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания - ДВС, гиперфибринолиз), патологических ингибиторов плазменных факторов или антикоагулянтов волчаночного типа.

4. Дисфибриногенемия.

Умеренное удлинение АЧТВ может наблюдаться во время приема анти-витамин К препаратов за счет снижения активности фактора IX.

В случае использования лечебных доз нефракционированного гепарина целевое значение АЧТВ составляет 50-70 секунд или 1,5 - 2,5 кратное удлинение по сравнению с нормальной плазмой.

Полная гепаринизация в ходе искусственного кровообращения и последующая его нейтрализация контролируется не АЧТВ, а тестом время активированного свертывания (АСТ - activated clotting time) с использованием специального оборудования.

Анти-Ха активность является лабораторным исследованием, которое непосредственно отражает фармакологический эффект гепаринов. В клинической практике этот тест может быть использован в контроле лечебных доз низкомолекулярных гепаринов у беременных, при экстремально низкой или высокой массе тела. Необходимость определения анти-Ха активности до настоящего времени дискутируется, не имеет решающего значения, не определяет безопасность введения препарата и не является широко распространенным исследованием. Терапевтическая концентрация должна соответствовать уровню 0,8-1,2 анти-Ха МЕ/мл. Анти-Ха исследование позволяет избежать геморрагических осложнений и добиться клинической эффективности у беременных. При исследовании анти-Ха активности плазмы очень важно соблюдать время получения пробы - через 3-4 часа после инъекции при однократном введении и в середине между двумя инъекциями при двукратном терапевтическом применении. Исследование должно быть проведено в течение 1-2 часов после взятия крови.

Антитромбин - белок противосвертывающей системы, посредством которого и осуществляется действие гепарина. Поддержание антитром-

бина на должном уровне у тяжелых пациентов определяет эффективность гепарина. Измерение антитромбина целесообразно у больных с печеночной недостаточностью, подозрением на синдром ДВС и у больных реанимационных отделений, получающих гепарин.

Тромбиновое время (ТВ). Отражает конечный этап свертывания крови - превращение фибриногена в полимеризованный фибрин. Удлинение ТВ может быть вызвано присутствием в крови гепарина или прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), парапротеинов, гипофибриногенемией, дисфибриногенемией (качественный дефект фибриногена), или накоплением продуктов деградации фибрина и фибриногена (при синдроме ДВС и гиперфибринолизе), которые обладают антитромбиновой активностью и препятствуют полимеризации мономеров фибрина. Значительное удлинение ТВ свидетельствует о риске кровотечений. Однако на фоне применения дабигатрана удлинение ТВ не коррелирует с геморрагическими осложнениями.

Дискуссии о пользе определения тромбинового времени продолжаются. Несомненно значение теста в дифференциальной диагностике вариантов гипокоагуляции. В скрининговых программах информативность теста сомнительна.

Количество тромбоцитов является скрининговым исследованиям для оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза. В контексте антикоагулянтной терапии исследовать количество тромбоцитов у больных, получающих гепарин, необходимо для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [8]. Подсчет количества тромбоцитов периферической крови может быть выполнен ручным методом или на автоматическом гематологическом анализаторе, который является более точным (коэффициент вариации не более 5%, при ручном методе - не менее 10%). У здорового человека в периферической крови содержание тромбоцитов колеблется в диапазоне $150\text{-}400\times10^9$/л. При сохраненной функциональной способности тромбоцитов геморрагический синдром развивается лишь при числе тромбоцитов менее $30\text{-}50\times10^9$/л, а угрожающие жизни спонтанные кровотечения возможны при числе тромбоцитов менее 15×10^9/л. Падение количества тромбоцитов на фоне введения гепарина на 50% и более (независимо от абсолютного количества и нахождения результатов в референтном интервале) в двух последовательных измерениях может быть вызвано взаимодействием фактора 4

тромбоцитов и гепарина с образованием антигенной структуры и выработкой соответствующих антител. Получившиеся иммунные комплексы прикрепляются к клеткам - тромбоцитам, эндотелиоцитам, моноцитам с формированием условий для развития тромбозов, как венозных, так и артериальных. То есть возникает парадоксальная ситуация ГИТ - тромбоцитопения и тромбозы. Контроль уровня тромбоцитов должен осуществляться у больных, получающих гепарин, до начала введения препарата и далее с 4 по 14 день каждые 2-3 дня. В меньшей степени риск развития ГИТ выражен при использовании низкомолекулярных гепаринов и практически не описан для фондапаринукса.

Диагностический алгоритм начинается с оценки вероятности ГИТ, которая выполняется с использованием Шкалы 4Т (табл. 3.2), составленной на основании обобщения типичных характеристик ГИТ, описанных выше [9].

С помощью этой балльной системы можно оценить риск ГИТ как низкий (0-3 балла), умеренный (4-6 баллов) или высокий (7-8 баллов). У пациентов с низким баллом (<4) вероятность иммуноопосредованной ГИТ <5%, и дальнейшее тестирование на антитела не требуется. Тогда как у пациентов с умеренной (4-6 баллов) и высокой (7-8 баллов) клинической вероятностью необходимо продолжить лабораторный диагностический поиск. Далее лечащий врач по своему усмотрению может подтвердить диагноз ГИТ с помощью функционального теста или переключиться на альтернативный антикоагулянт. Во всех случаях балльную систему следует использовать, проявляя осмотрительность, при этом может потребоваться более внимательное изучение клинических и анамнестических данных.

Протромбиновое время (ПВ). Результаты измерения ПВ редко представляются клиницисту в секундах. Возможные варианты выдачи результатов - % протромбина по Квику и международное нормализованное отношение (МНО). Протромбиновый индекс считается устаревшим показателем и в настоящее время для использования в лабораториях не рекомендуется. 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 ПВ на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме. В рас-

Таблица 3.2.

Шкала 4Т для оценки вероятности гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Баллы	2	1	0
Тромбоцитопения (**T**hrombocytopenia)	> 50% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов 20-100 х 10^9/л	30-50% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов 10-19 х 10^9/л	< 30% падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов < 10 х 10^9/л
Сроки (**T**iming*) падения количества тромбоцитов или других осложнений	Четкое начало на 5-10 день или < 1 дня (если был контакт с гепарином в течение последних 100 дней)	Согласуется с иммунизацией, но не четко (например, отсутствуют данные о числе тромбоцитов) или начало тромбоцитопении на > 10 день	Количество тромбоцитов падает слишком рано (в отсутствии недавнего контакта с гепарином)
Тромбообразование (**T**hrombosis) или другие осложнения (например, повреждение кожи)	Новые тромбы; некроз кожи; острая системная реакция на болюсное введение гепарина	Прогрессирующий или повторяющийся тромбоз; эритемные повреждения кожи; предполагаемый, но пока недоказанный, тромбоз	Отсутствует
Отсутствие других причин (о**T**her) тромбоцитопении	Нет других выраженных причин падения количества тромбоцитов	Есть вероятность другой причины	Имеется конкретная другая причина

четах используется характеристика примененного реагента в виде международного индекса чувствительности (МИЧ):

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

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

- заболевания печени;
- коагулопатия потребления (синдром ДВС);
- дефицит витамина К (дисбактериоз, механическая желтуха, синдром мальабсорбции);
- прием антикоагулянтов (анти-витамин К препаратов) или прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) - в этом случае удлинение ПВ не носит постоянный дозозависимый характер.

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, и происходит только в случае значительного угнетения фактора X и II, например, при искусственном кровообращении и полной гепаринизации.

Значительное возрастание ПВ (увеличение значения МНО) связано с риском кровотечений. Уменьшение ПВ (снижение значения МНО) или возрастание активности протромбина по Квику, как скрининговых тестов (см. АЧТВ), не имеют клинического значения, хотя могут отражать гиперактивность факторов (или нарушения процедуры взятия крови). В связи с этим референтное значение может быть принято как > 70%. Референтные значения для МНО указывать некорректно, так как этот показатель должен приниматься во внимание только у больных, получающих анти-витамин К препараты; терапевтический интервал МНО выбирается в зависимости от показаний к назначению препаратов. У лиц, не принимающих непрямые антикоагулянты, 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 анти-витамин К препаратами и подбора их 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.

В терапии анти-витамин К препаратами (варфарином) можно выделить два периода: период подбора (индукции) и период поддерживающей дозы. Наиболее ответственным и сложным является период индукции. Эффект приема варфарина проявляется в течение нескольких дней, что определяется сроком полужизни факторов свертывания и чувствительностью больного к препарату. Доза варфарина подбирается индивидуально, варьирует в широких пределах и зависит от целого ряда причин: метаболизма варфарина (генетически обусловлен), функционального состояния печени, почек, диеты, сопутствующей лекарственной терапии. Не рекомендуются нагрузочные начальные дозы анти-витамин К препаратов из-за их действия на противосвертывающую систему.

Лабораторным критерием, который отражает степень гипокоагуляции, вызванной варфарином, является МНО. Значения МНО, полученные в разных лабораториях на различных реагентах и оборудовании, мало отличаются друг от друга, что дало возможность выработать единые международные рекомендации по степени гипокоагуляции для больных, получающих варфарин. Степень гипокоагуляции тем больше, чем выше значение МНО. Рекомендуемая степень гипокоагуляции зависит от показаний к приему препарата и обычно соответствует уровню МНО 2,0-3,0. В ряде случаев требуется более выраженная гипокоагуляция - при наличии искусственных клапанов сердца (с учетом модели клапанного протеза, его позиции, количества протезированных клапанов и сопутствующих факторов риска развития тромбоза), антифосфолипидного синдрома рекомендуемый уровень МНО 2,5-3,5 [10]. Терапия начинается обычно с 5 мг. Начальная доза может быть несколько меньше, если у больного есть предпосылки для дефицита витамина К (нарушение желчеотделения и всасывания в кишечнике, необходимость приема конкурирующих препаратов и др.). Варфарин принимается 1 раз в сутки в 17.00-19.00.

Для достижения максимального эффекта варфарина может понадобиться до 7-14 дней. Однако некоторые больные достигают терапевтического эффекта в течение 2-3 суток, поэтому первое исследование МНО

должно быть выполнено не позднее, чем через 36 часов после приема первой дозы препарата. В период индукции МНО необходимо определять не реже 1 раза в 3-4 дня до тех пор, пока не будет достигнут желаемый подъем МНО и 2 следующих друг за другом результата не будут одинаковыми. Ежедневное измерение МНО нецелесообразно. Далее исследование выполняется 1 раз в неделю, а после 1 месяца стабильности - 1 раз в месяц или 1 раз в 2 месяца.

Показаниями к внеочередному исследованию МНО являются: необходимость коррекции дозы (МНО вне целевого интервала при очередном визите в лабораторию); появление клинических признаков тромбоза или геморрагические эпизоды; добавление к терапии новых лекарственных средств, которые могут взаимодействовать или конкурировать с варфарином; перенесенное инфекционное или вирусное заболевание, особенно если оно сопровождалось приемом антибиотиков; нарушение всасывания в кишечнике, диарея или рвота. Алгоритм подбора дозы варфарина при стартовой дозе 5 мг представлен в табл. 3.3.

Наблюдение за амбулаторными и стационарными больными, получающими варфарин, показывает, что по результатам исследования во 2 день пациенты могут быть разделены на 3 группы [12]. Правомочность такого деления подтверждается и дальнейшим наблюдением не только в период индукции, но и в период поддерживающей дозы.

I группа - больные с высокой чувствительностью к варфарину. Они быстро достигают терапевтического значения МНО при стандартном начале терапии, часто дают чрезмерную гипокоагуляцию даже при внимательном их ведении и тщательном лабораторном контроле, имеют значительные и немотивированные колебания МНО в период поддерживающей дозы, медленно восстанавливают свертывающую способность при отмене препарата или уменьшении дозы.

II группа - больные с обычной чувствительностью к препарату составляют большую часть пациентов. Они достигают терапевтического значения МНО на 5-6 сутки терапии, имеют предсказуемый ответ на увеличение или уменьшение дозы, стабильны в период поддерживающей дозы.

III группа - больные со сниженной чувствительностью к варфарину, иногда они называются варфарин-резистентными. Для них характерно медленное нарастание МНО, «ригидность» при попытке изменить дозу и быстрое восстановление после отмены препарата.

Больные первой группы составляют небольшую часть от лиц, принимающих варфарин. Как правило, это пациенты - носители полиморфизмов гена цитохрома 2С9 семейства Р450, который метаболизирует варфарин и обладает в данном случае сниженной каталитической активностью.

Принцип дозирования препарата во второй группе пациентов с обычной чувствительностью к варфарину такой же: увеличение дозы до момента достижения терапевтического значения МНО. В случае превышения 4,0 - отмена препарата на 1 сутки, продолжение терапии сниженной дозой варфарина. Большая часть больных принадлежит именно к

Таблица 3.3.

Начальная номограмма подбора дозы варфарина для госпитализированных больных при целевом МНО 2-3 [11]

	МНО	Доза, мг
День 1	-	5
День 2	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 > 2,5	5 мг 2,5 мг 1-2,5 мг 0 мг
День 3	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 > 3,0	5-10 мг 2,5-5 мг 0-2,5 мг 0 мг
День 4	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 > 2,5	10 мг 5-7,5 мг 0-5 мг 0 мг
День 5	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 > 2,5	10 мг 7,5-10 мг 0-5 мг 0 мг
День 6	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 > 2,5	7,5-12,5 мг 5-10 мг 0-7,5 мг 0 мг

Таблица 3.4.

Информативность лабораторных исследований на фоне приема прямых ингибиторов факторов свертывания и рекомендации по их использованию (по Tripodi A. et al, 2017)

Препарат	ПВ	АЧТВ	ТВ	dTT	Экариновое время	Анти-Ха активность
Дабигатран	Нет[1]	Нет[2]	Да[3]	Да	Да[4]	Нет
Ривароксабан	Нет[5]	Нет6	Нет	Нет	Нет	Да
Апиксабан	Нет[6]	Нет6	Нет	Нет	Нет	Да
Эдоксабан	Нет[6]	Нет6	Нет	Нет	Нет	Да

где, ПВ - протромбиновое время; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; ТВ - тромбиновое время; dTT - разведенное тромбиновое время; анти-Ха - активность против фактора Ха, [1] - слабо отвечает на повышение концентрации препарата и зависит от реагентов; [2] - отвечает на повышение концентрации препарата, но зависит от реагентов; [3] - высоко чувствительно даже к малым концентрациям препарата (нормальные значения могут быть полезны для исключения циркуляции значительного количества дабигатрана); [4] - клоттинговый или хромогенный метод; [5] - умеренно отвечает на повышение концентрации препарата, но зависит от реагентов; [6] - слабо отвечает на повышение концентрации препарата и зависит от реагентов.

этой группе. Достигнуть необходимой гипокоагуляции удается в среднем на 5-6 сутки. В случае сниженной чувствительности к препарату достижение МНО=2,0 происходит медленнее, дозу приходится увеличивать активнее, сроки подбора терапии затягиваются (III группа).

Существенную помощь в мониторинге больных, получающих антивитамин К препараты, могут оказать организационные решения и информационная поддержка. Система централизованного мониторинга (наблюдение в специализированных кабинетах контроля антикоагулянтной терапии) или самоконтроль уровня МНО с помощью портативного коагулометра улучшают результаты лечения, эффективность и безопасность терапии [13], повышая основной критерий - время нахождения больного в терапевтическом интервале МНО с 30% (в среднем по России) до 60-70% [14]. Целесообразно использование компьютерных программ, направленные на поддержку принятия решения в режиме дозирования препарата. Общедоступный бесплатный Интернет-ресурс представлен на сайте http://www.warfarindosing.org.

Многочисленные дискуссии проводятся последние годы по поводу лабораторного тестирования новых антикоагулянтов - прямых ингибиторов факторов свертывания крови, три из которых зарегистрированы в России. Это дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Консолидированное мнение экспертов представлено в согласительном документе итальянских профессиональных ассоциаций SISET, FCSA, SIBioC и SIPMeL (табл. 3.4) [15].

Рекомендации сводятся к следующему: необходимо воздерживаться от использования ПВ/АЧТВ как автономных тестов для оценки антикоагулянтного эффекта прямых ингибиторов факторов свертывания. Полученное при их измерении удлинение временнЫх параметров не является дозозависимым и может привести к неправильному истолкованию и клиническим выводам. В зависимости от используемой тест-системы можно вообще не получить отклонений от референтного интервала при наличии значимой концентрации в плазме. И наоборот, при значительных отклонениях результатов от нормальных значений содержание в крови низкое. ПВ, измеренное с использованием определенных тромбопластинов, является более отзывчивым на присутствие ривароксабана, чем дабигатрана, апиксабана или эдоксабана (в России не зарегистрирован). АЧТВ более чувствительно к дабигатрану, но гораздо меньше - ривароксабану, апик-

сабану или эдоксабану. По возможности, лаборатории должны оценивать чувствительность локальных реагентов на присутствие прямых ингибиторов факторов путем тестирования сертифицированных калибраторов для каждого из препаратов и определить наименьшую концентрацию, способную удлинить время свертывания более нормального диапазона.

Тестами выбора для определения концентрации дабигатрана являются разведенное тромбиновое время (diluted Thrombin Time - dTT), экариновое время и анализ анти-IIa активности. Результаты должны быть выражены в нг/мл путем интерполяции времени свертывания или хромогенной активности по калибровочной кривой, локально построенный путем тестирования сертифицированных калибраторов при нарастающей концентраций дабигатрана. Стандартное тромбиновое время является чрезмерно чувствительным тестом и может быть существенно удлинено даже при небольшой концентрации дабигатрана.

Анализ анти-Xa активности следует использовать для измерения концентрации ингибиторов фактора Xa - ривароксабана, апиксабана или эдоксабана. Необнаруживаемая активность анти-FXa, вероятно, исключает наличие препарата в крови.

Прямые ингибиторы факторов свертывания характеризуются быстрым началом действия и коротким периодом полураспада. Они достигают пиковых уровней в плазме приблизительно через 2 часа после приема, а минимальная концентрация определяется через 12 или 24 часа в соответствии с двукратным или однократным приемом. Таким образом, для правильной интерпретации результатов требуется точное знание времени, прошедшего после приема последней дозы. Другой важной практической проблемой является клиническая значимость уровней пиковой или минимальной концентрации. Несмотря на ограниченные исследования, все же имеются данные, свидетельствующие о том, что корреляция между кровотечениями и содержанием препарата характерна именно для минимальных концентраций (субанализ исследования RE-LY). Аналогичная информация представлена для эдоксабана.

Дополнительным косвенным лабораторным исследованием, которое может быть использовано в оценке эффективности действия антикоагулянтов, является измерение концентрации D-димера. В настоящее время международными рекомендациями обозначено его место в определении длительности антикоагулянтной терапии после первого эпизода

проксимального тромбоза глубоких вен: повышение уровня D-димера выше референтного значения через 1 месяц после отмены антикоагулянтов может быть основанием для возобновления терапии [16]. Устойчивое повышение концентрации этого маркера после неспровоцированного тромбоза должно рассматриваться в первую очередь как признак онкологического неблагополучия. В любом случае, повышение D-димера вне острого воспалительного процесса должно насторожить клинициста и заставить его вести активный диагностический поиск для объяснения причины такого повышения.

Литература

1. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10(6): 679-687.
2. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014; 35: 2541-2619.
3. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, Mechanisms, and Clinical Implication of Variability in Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel Therapy. The American Journal of Cardiology 2009;227-233.
4. Montalescot G et al. High On-Treatment Platelet Reactivity as a Risk Factor for Secondary Prevention After Coronary Stent Revascularization. A Landmark Analysis of the ARCTIC Study. Circulation 2014;129:2136-2143.
5. Cayla G. et al. ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet 2016; 388 (10055): 2015-2022.
6. Michelson AD, Bhatt DL. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. Blood 2017; 130(6): 713-721.
7. Грашин Р.А., Вавилова Т.В. Программы и алгоритмы наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза. Алгоритмы диагностики патологии гемостаза. // В кн.: Медицинская лабораторная диагностика: программы

и алгоритмы. Пособие для врачей под редакцией проф. А.И.Карпищенко. М.: Издательство “ГЭОТАР-Медиа”, 2014. - С.538-564.
8. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N. Engl. J. Med., 2006, 355(8): 809-817.
9. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Blood, 2012, 120(20): 4160-4167.
10. Guyatt GH et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S-47S.
11. http://anticoagulationtoolkit.org/providers. Updated 4/18/2017.
12. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике. // Пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, 2005 - 96 с.
13. Sawicki PT et al. Self-management of oral anticoagulation: long-term results. J Intern Med 2003; 254:515-16.
14. Хруслов МВ с соавт. Современный подход к организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагуянты. РМЖ 2017; 25(14): 1057-1060.
15. Tripodi A et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. Blood Transfus 2017; 13:1-9.
16. Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149(2): 315-352.

Тестовые вопросы

1. Назначение антитромботических препаратов основано на:
   a) лабораторных исследованиях плазменного гемостаза
   b) состоянии почечной функции
   c) оценке тромбоцитарной функции
   d) фармакогенетике препаратов
   e) клинических рекомендациях, соотношении польза/риск для пациента
2. Лабораторный мониторинг антиагрегантной терапии:
   a) нужен всем больным, получающим антиагреганты
   b) не нужен никому из пациентов, получающих антиагреганты
   c) нужен только при использовании аспирина

d) может быть полезен в отдельных группах и при определенных клинических ситуациях
e) нужен только при использовании клопидогрела

3. Какой из антикоагулянтных препаратов требует обязательного лабораторного мониторинга?
a) низкомолекулярный гепарин
b) варфарин
c) дабигатран
d) ривароксабан
e) апиксабан
f) аспирин

4. Укажите фактор свертывания крови, активность которого не может быть оценена по величине АЧТВ
a) VIII
b) IX
c) XI
d) VII

5. Укажите фактор свертывания крови, активность которого не может быть оценена по величине протромбинового времени
a) VIII
b) II
c) VII
d) X

6. Фармакологический эффект действия низкомолекулярных гепаринов отражает:
a) тромбиновое время
b) фибриноген
c) протромбиновое время
d) АЧТВ
e) анти-Ха активность плазмы

7. Первое измерение МНО при начале терапии варфарином необходимо провести:
a) через 12 часов после первой принятой дозы
b) через 24 часа после первой принятой дозы
c) через 36 часов после первой принятой дозы
d) через 48 часов после первой принятой дозы

ГЛАВА 4.

В.Д.Шурыгина

АНТИАГРЕГАНТЫ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА

Список сокращений

АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АСК - ацетилсалициловая кислота
ИМ - инфаркт миокарда
ПЭ - преэклампсия
РКИ - рандомизированные клинические исследования
СД - сахарный диабет
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ФР - фактор риска

Выбор антитромбоцитарного препарата, режим и сроки лечения определяются клинической ситуацией, в первую очередь, соотношением рисков тромботических и геморрагических осложнений. Казалось бы, значение антитромбоцитарной терапии хорошо изучено и теоретически обосновано, но место антиагрегантов, особенно в первичной профилактике ишемических событий, продолжает активно обсуждаться, в том числе, в настоящее время [1-7]. Клинические исследования и мета-анализы применения антиагрегантов при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) дают разные, иногда противоречивые результаты. В большой мере это объясняется разнородностью изучавшихся популяций, а также тем, что с течением времени менялся вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность отдельных факторов риска (ФР), появлялись новые методы фармакопрофилактики и лечения кардио-васкулярных и церебро-васкулярных болезней.

В широкой популяции лиц без явных ССЗ наиболее изучено профилактическое действие аспирина [7-16]. Влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) на риск острых коронарных и церебро-васкулярных событий у лиц без известных ССЗ исследуется с 80-х годов XX века. Результаты

первых шести рандомизированных клинических исследований (РКИ) [8-12], посвящённых этой проблеме, были весьма обнадёживающими и позволили считать АСК эффективным средством первичной профилактики ССЗ. Вероятно, это давнее знакомство с препаратом в совокупности с весьма агрессивной рекламой в средствах массовой информации, включая телевидение, лежит в основе широкого, в том числе самостоятельного - без назначения врача - приёма аспирина. Некоторые пациенты, не ориентируясь в коммерческих названиях препаратов, полагают, что, например, кардиомагнил - это «витамин» для сердца. Показано, что в отношении приёма аспирина пациенты проявляют более высокую приверженность, чем по отношению к статинам, антигипертензивным или любым другим кардиологическим средствам [19].

Между тем, результаты исследований роли АСК в первичной профилактике, выполненных после 2008 года [7, 13-18], далеко не так радужны: вне зависимости от расы участников, длительности наблюдения и факторов, которыми определялся их высокий сердечно-сосудистый риск (артериальная гипертензия - АГ, сахарный диабет - СД - 2-го типа, дислипидемия, косвенные признаки распространённого периферического атеросклероза в различных сочетаниях), отличий по частоте большинства сердечно-сосудистых событий между группами активной терапии и приёма плацебо выявлено не было. При этом риск внечерепных кровотечений был достоверно выше у пациентов, получавших аспирин. Такие значительные различия результатов более ранних и более поздних РКИ могут быть связаны и с неоднородностью вовлекавшихся пациентов, и с различием применявшихся доз АСК, а также с различиями в дизайне исследований и сроках наблюдения. Но наиболее сильных, с точки зрения A.Sidebottom с соавт. [20], объяснения три: в исследованиях после 2008 года, во-первых, участвовали пациенты с более качественным немедикаментозным контролем ФР ССЗ (например, частота табакокурения была существенно ниже); во-вторых, более качественным был и медикаментозный контроль таких ФР как АГ и дислипидемия (более широкое и более эффективное использование антигипертензивных средств и статинов); в-третьих, конечные точки чаще включали показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, а не только инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты.

Изменение оцениваемых конечных точек в РКИ является отражением изменившегося «ландшафта» сердечно-сосудистой заболеваемости.

Например, анализ электронной базы данных почти 2 млн. пациентов, показал, что в условиях современной медицины в 66% случаев первым проявлением ССЗ являются не ИМ и инсульт, а иная патология [21]. В наибольшей степени эта тенденция прослеживалась у лиц пожилого и старческого возраста - как раз такие пациенты преобладали в более поздних исследованиях. Благодаря сочетанному положительному воздействию немедикаментозных мер и современной антигипертензивной и липидснижающей терапии снизилась частота развития ИМ с подъёмом сегмента ST, в развитии которых ведущую роль играет атеротромбоз [22]. Таким образом, уменьшился вклад патологии, при которой аспирин теоретически должен быть наиболее прогностически эффективен. Следствием противоречивости результатов РКИ, а также данных метаанализов, является и противоречивость действующих клинических рекомендаций - американских, европейских, российских - касающихся применения АСК в рамках первичной профилактики ССЗ.

Рекомендуемые алгоритмы действий колеблются от однозначного запрета до настойчивого указания на необходимость назначения АСК, во всяком случае, у определённых групп пациентов без клинически выраженных ССЗ. Так, в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 года [23] чётко сформулировано, что антитромботическая терапия не рекомендуется пациентам без ССЗ в связи с повышенным риском значимых кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказанности B). Это положение выделено как ключевое в разделе, посвящённом антитромбоцитарной терапии. Между тем, в том же 2016 году вышли американские клинические рекомендации по использованию аспирина в целях первичной профилактики ССЗ и колоректального рака [5], в которых представлена менее жёсткая позиция.

Вопрос о назначении малых доз АСК (81 мг/сут) лицам без ССЗ предлагается решать в зависимости от возраста и 10-летнего риска развития первого атеротроботического события (нефатальный ИМ, «коронарная» смерть или инсульт), оцененного с помощью Pooled Cohort 10-Year ASCVD Risk Assessment Equations (ClinCalc.com «Cardiology»). При расчёте риска с помощью этого калькулятора учитываются пол, возраст, раса пациента, уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности, значение систолического артериального давления (АД), наличие или отсутствие антигипертензивной терапии, СД,

курения. Было рассчитано, что в возрастной группе 50 - 59 лет и 10-летнем риске развития первого атеротромботического события, равном или превышающем 10%, положительный прогностический эффект приёма АСК умеренно, но перевешивает риск возникновения значимых кровотечений. В возрастной группе 60-69 лет и 10-летнем риске 10% положительный прогностический эффект лишь незначительно перевешивает риск возникновения значимых кровотечений. Несмотря на такой зыбкий результат, эксперты настаивают на необходимости рассматривать возможность назначения малых доз аспирина лицам упомянутых возрастных групп. Окончательное решение зависит от наличия или отсутствия дополнительных факторов, повышающих риск кровотечений (язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в анамнезе, необходимость приёма нестероидных противовоспалительных средств и пр.), и желания самого пациента - после обсуждения возможных преимуществ и рисков длительного приёма АСК. Для лиц младше 50 и старше 70 лет рекомендации не приводятся в силу отсутствия достаточного объёма данных.

Для того чтобы более чётко обозначить показания и противопоказания к назначению АСК в рамках первичной профилактики ССЗ целесообразно рассмотреть ситуацию и действующие рекомендации, касающиеся основных групп риска - больных с АГ, СД, лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время завершились 3 крупных РКИ, касающихся этих популяций пациентов [7,17,18].

Общеизвестно, что АГ предрасполагает к формированию протромботического статуса [24], особенно если сочетается с другими компонентами метаболического синдрома, и самые частые её осложнения связаны с тромбозом. Естественно, что был выполнен целый ряд клинических исследований места АСК в первичной профилактике ССЗ конкретно у пациентов с АГ. Однако обобщённый анализ результатов этих исследований (общее количество вовлечённых пациентов - 44 012 человек), выполненный в рамках Кохрановского систематического обзора [25], не выявил преимуществ аспирина перед плацебо в предотвращении инсультов и других сердечно-сосудистых событий в этой популяции больных. Результаты исследования ARRIVE (мужчины старше 55 и женщины старше 60 лет без известных ССЗ и с умеренным риском их развития, большинство из которых - около 63% - имели АГ), опубликованные в августе 2018 года, также не свидетельствовали в пользу эффективности АСК в

рамках первичной профилактики [17]. Не удивительно, что в новых Европейских рекомендациях по ведению больных с АГ [26] положение об использовании АСК у пациентов с АГ для первичной профилактики ССЗ сформулировано так же категорично как в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 года: аспирин не рекомендован для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ без известных ССЗ (III,A).

Российское кардиологическое общество является аффилированным членом Европейского кардиологического общества, поэтому, вероятней всего, такая формулировка станет законом и для российских врачей. Тем не менее, при принятии решения о назначении/неназначении АСК пациенту с АГ не стоит отбрасывать положения, сформулированные в рекомендациях Российского медицинского общества по АГ «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», подготовленных в 2013 году по заказу Минздрава России [27]: «низкая доза аспирина показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ. Показано, что польза от снижения риска сердечно-сосудистых событий при использовании аспирина превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска развития геморрагического инсульта, лечение аспирином может быть начато только при контролируемой АГ (минимальный риск кровотечений наблюдается при АД <140/90 мм рт.ст.)». Есть ещё один аспект, который следует обязательно учитывать: АГ патогенетически связана с атеросклерозом и ускоряет процесс атеросклеротического поражения артерий. Вероятность того, что у пациента с АГ есть бессимптомные атеросклеротические бляшки, например, в каротидных артериях, чрезвычайно высока. В соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 года [28], наличие даже не приводящих к клинической симптоматике атеросклеротических бляшек в сонных артериях - возможное показание к назначению неопределённо длительной антитромбоцитарной терапии АСК или клопидогрелом (IIaC). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий не является скрининговым методом обследования больных с АГ. Однако у пациентов старших возрастных групп целесообразно выполнять это исследование, чтобы на основании полученных

данных обеспечить наиболее полноценную и безопасную защиту от возможных сердечно-сосудистых осложнений.

Есть ещё одна ситуация назначения АСК, которую в определённом смысле можно отнести к первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Одним из наиболее грозных гипертензивных расстройств, развивающихся во время беременности, является преэклампсия (ПЭ) - резкое повышение АД, протеинурия, возможно, полиорганная недостаточность, появляющиеся после 20-ой недели гестации. В основе неблагоприятных событий, сопровождающих развитие ПЭ, лежит, как полагают [29], генерализованная эндотелиальная дисфункция. Поэтому возникновение ПЭ способствует не только задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам, смертности и заболеваемости матери и плода, но и ухудшению сердечно-сосудистого прогноза матери в дальнейшей жизни. Показано, что у женщин, перенесших ПЭ, в 3 раза чаще, по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без этого расстройства, в дальнейшем развивается стабильная АГ [30], на 80% увеличивается риск возникновения ишемического инсульта [31], значительно повышается частота развития СД 2-го типа и риск тромбоэмболий [32]. Значимость накопленных к настоящему моменту данных так высока, что эксперты Американской ассоциации сердца включили ПЭ в перечень ФР сердечно-сосудистых осложнений [29]. Для профилактики возникновения ПЭ во всех действующих на сегодня рекомендациях [33, 34] женщинам, относящимся к группе высокого риска развития ПЭ (АГ до наступления беременности, ПЭ во время предыдущей беременности, хронические заболевания почек, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные заболевания, СД [35]) предписывается назначение АСК в дозе 75-162 мг в сут. с 12 нед. беременности до родоразрешения. Такой подход признан безопасным для матери и плода (отсутствует тератогенный эффект, не увеличивает частоту самопроизвольных абортов). Не было получено доказательств увеличения клинически значимых кровотечений у матери [36-38]. Однако при назначении АСК необходимо получить письменное информированное согласие женщины, так как в соответствии с инструкцией по применению препарата в Российской Федерации, его прием противопоказан в I-м и III-м триместрах.

При решении вопроса о необходимости назначения АСК больным с АГ следует принимать во внимание не только соотношение возможной прогностической пользы и рисков развития кровотечения, но и некоторые другие аспекты. Например, фактор гиперурикемии. Нарушение синтеза и метаболизма мочевой кислоты, как и АГ, являются проявлениями метаболического синдрома, повышающего общий кардиометаболический риск. Гиперурикемия, с одной стороны, является звеном патогенеза солезависимой, зачастую весьма резистентной к терапии АГ, а с другой стороны - самостоятельным фактором, ухудшающим эндотелиальную функцию артерий, структуру и функцию почечных клубочков [39], а также фактором, приводящим к камнеобразованию в почках [40]. Неблагоприятное патогенетическое и прогностическое значение гиперурикемии как в её доклиническом варианте, так и при формировании клинически выраженной подагры, требует внимания к этому показателю, в частности, при решении вопроса о назначении АСК пациентам с АГ с целью первичной профилактики. Показано, что в дозах, используемых для лечения простудных заболеваний, аспирин обладает мощным урикозурическим действием. У больных подагрой это может приводить к обострениям заболевания. Малые дозы АСК, применяющиеся у кардиологических больных (менее 325 мг/сут), парадоксально приводят к снижению выведения мочевой кислоты и способствуют увеличению гиперурикемии и развитию/обострению подагры [41]. Причём по мере снижения дозы АСК происходит нарастание частоты подагрических атак [42]. Вероятность подобного неблагоприятного действия малых доз аспирина у больных без клинических проявлений подагры увеличивается при наличии множественных факторов кардиометаболического риска, выраженной альбуминурии и/или лечении диуретиками [43].

СД как 1-го, так и 2-го типа, сопряжен с повышенным риском развития атеросклероза и атеротромботических осложнений. Вероятность острых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД в 2-4 раза больше, чем у лиц того же пола и возраста без нарушений углеводного обмена [44, 45]. СД сам по себе является «протромботическим» заболеванием [46], т.к. гипергликемия через ряд механизмов способствует гиперактивации тромбоцитов, повышению их способности к адгезии и агрегации, и, напротив, снижению текучести [47]. Инсулинорезистентность, характерная для СД 2-го типа, помимо прямых диабетогенных эф-

фектов, приводит к нарушению функции антитромботических молекул, таких как оксид азота и простациклин. Казалось бы, необходимость назначения АСК с целью первичной профилактики атеротромботических осложнений больным СД совершенно очевидна. Однако результаты трёх РКИ, посвященных первичной профилактике ССЗ именно у пациентов с СД, не позволили выявить достоверную прогностическую пользу от применения аспирина. В наиболее свежем мета-анализе, в который были включены данные этих трёх РКИ и 6 других - с различной (от 1 до 22%) долей больных с СД, также было показано, что прием аспирина несущественно уменьшает число коронарных (на 9%) и цереброваскулярных (на 11%) событий [44].

Накопленные к 2014 году сведения позволили европейским экспертам сделать вывод о том, что стандартная терапия АСК у больных СД менее эффективна, чем у пациентов без этого заболевания [44]. Возможно, в связи с этим в действующих Российских клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [48] есть указание на необходимость антигипертензивной и липиднижающей терапии, обозначены целевые значения АД и липидов при проведении этой терапии, но нет никаких рекомендаций по применению АСК. Результаты исследования ASCEND, опубликованные в 2018 году [18], также не позволяют сделать окончательные выводы. Цель этого крупного (15 480 пациентов с СД 2 типа) и длительного (7,4 года наблюдения) РКИ состояла в том, чтобы ещё раз оценить соотношение польза/вред использования АСК в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений именно у больных СД. Достигнутый успех в предотвращении аспирином событий первичной конечной точки (наступление первого серьёзного сосудистого осложнения: нефатального ИМ или ишемического инсульта, ТИА или смерти от любой сосудистой причины, кроме геморрагического инсульта) полностью нивелировался увеличением количества клинически значимых кровотечений (первый подтверждённый геморрагический инсульт, угрожающее слепотой кровоизлияние в глаз, желудочно-кишечное кровотечение или любое другое кровотечение, потребовавшее госпитализации или приведшее к смерти). Поэтому при решении вопроса о назначении аспирина больному СД с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений целесообразно ориентироваться на подход, предложенный в согласитель-

ном документе American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation 2010 года [44]. Пользы от применения малых доз АСК в контексте первичной профилактики можно ожидать у больных СД без известных ССЗ, но с высоким - более 10% - 10-летним риском их развития в отсутствии признаков повышенного риска кровотечений. Чаще всего это будет касаться мужчин 50 и более лет или женщин 60 и более лет, у которых в дополнение к возрасту есть хотя бы ещё один фактор сердечно-сосудистого риска: курение, АГ, дислипидемия, отягощённая по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность, альбуминурия. Более молодым больным СД с 10-летним риском ССЗ меньше 5% (в силу отсутствия отягощающих факторов) приём аспирина не показан. Если пациент попадает в «серую зону» риска (5-10%), то врач должен принимать решение, исходя из собственных представлений о клинической картине заболевания в целом, подробно оценив соотношение пользы и рисков. Общей рекомендации в настоящее время нет [44].

В рутинной практике мы часто используем термин «пациенты пожилого и старческого возраста», объединяя тем самым очень разнородную группу больных. В соответствии с классификацией ВОЗ лица 60-74 лет относятся к пожилым, 75-89 - к старческому возрасту, 90 и старше - к долгожителям. Объединяет эти три возрастные градации то, что по мере увеличения возраста развиваются многочисленные закономерные изменения функции и структуры органов и систем. В частности, происходят протромботические изменения уровня и активности факторов гемостаза [49], повышение вязкости крови и ригидности эритроцитов [50]. Наряду с прогрессированием эндотелиальной дисфункции, неинфекционного воспаления, нарушением баланса между оксидативным стрессом и активностью защитных антиоксидантных систем эти изменения приводят к прогрессированию атеросклероза и значительному повышению вероятности сердечно-сосудистых осложнений с возрастом [51]. Это значит, что эффективность профилактических воздействий в рамках как первичной, так и вторичной профилактики также должна возрастать. Это положение было, в частности, подтверждено результатами мета-анализа C.Baigent с соавт. [52]: абсолютная польза от применения АСК в рамках первичной профилактики у лиц 65 и более лет оказалась примерно в три раза более весомой, чем у пациентов младше 65 лет. Однако, больных

70-79 лет, а тем более перешагнувших 80-летний рубеж было в проанализированных исследованиях крайне мало. Не проясняет ситуацию в отношении этой последней группы пациентов и согласительный документ европейских экспертов 2015 года, в котором наиболее подробно обсуждалась проблема применения АСК для первичной профилактики ССЗ в пожилом и старческом возрасте [53].

Особые сложности выработки рекомендаций, в том числе по выбору антитромбоцитарной терапии, для пациентов 70 и более лет связаны с необходимостью принимать во внимание выраженность проявлений старческой астении, приводящей к снижению адаптационного и восстановительного резерва организма - паспортный возраст может значительно отставать от физического. Связанное с возрастом снижение печёночного кровотока, изменение структуры печени, снижение активности ферментов системы цитохрома Р450 [54], ухудшение функции почек делают плохо предсказуемыми действия стандартных доз применяемых препаратов и их сочетаний [55]. Кроме того, развивающаяся с возрастом амилоидная ангиопатия повышает риск кровотечений [56]. Между тем, количество пациентов старших возрастных групп на рутинном приёме врача общей практики, терапевта, кардиолога неуклонно возрастает. В связи с этим повышается потребность в более определённых и обоснованных рекомендациях.

Заполнить имеющийся пробел попытались авторы исследования ASPREE [57], результаты которого были опубликованы в октябре 2018 года. В это крупное РКИ было вовлечено почти 20 000 физически и ментально активных пациентов 70 лет и старше без очевидных признаков ССЗ и их осложнений. После рандомизации в группы приёма кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг или плацебо участников исследования наблюдали в течение примерно 4,5 лет. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя смерть от любых причин, развитие деменции и инвалидизацию, вторичные - касались оценки безопасности, прежде всего рисков различных кровотечений. Данные, полученные в ходе исследования, позволили авторам сделать вывод о том, что применение низких доз АСК у сохранных лиц старческого возраста в рамках первичной профилактики ССЗ приводит к значительному возрастанию риска развития больших кровотечений без достоверного снижения риска развития ССЗ.

Таким образом, в настоящий момент следует подчеркнуть, что ни АГ, ни СД, ни пожилой и старческий возраст сами по себе не являются показаниями к назначению АСК для первичной профилактики ССЗ. Однако поскольку каждый из этих факторов повышает вероятность наличия субклинических проявлений ССЗ, важную роль в принятии решения о необходимости назначения аспирина для максимальной защиты пациента от сердечно-сосудистых событий играет целенаправленное обследование с целью выявления, бессимптомных атеросклеротических бляшек, например, в системе сонных артерий и/или провоцируемых признаков коронарной болезни сердца. Назначение АСК не может быть «автоматическим», а применение - бесконтрольным.

Эта же позиция касается назначения клопидогрела в рамках первичной профилактики поскольку каких-либо клинических преимуществ ингибиторов P2Y12 рецепторов перед АСК в этом контексте не выявлено. В частности, в исследовании CHARISMA у лиц с многочисленными факторами сердечно-сосудистого риска назначение клопидогрела не приносило дополнительной пользы в снижении ССЗ и смертности по сравнению с аспирином. Ещё менее выигрышным по соотношению польза/риск было сочетанное применение АСК+клопидогрел [58]. Прасугрел и тикагрелор не изучались в качестве средств первичной профилактики атеротромботических осложнений, эффективность и безопасность их применения в этой ситуации не известны. Поэтому, если после всесторонней оценки клинической ситуации решение о необходимости антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики ССЗ у конкретного пациента принято, но АСК либо плохо переносится, либо противопоказана, заменой может служить только клопидогрел.

Требуется ли немедленная отмена АСК всем тем пациентам, которые, по современным представлениям, получают препарат необоснованно? Решение об отмене аспирина должно быть не менее взвешенным, чем решение о его назначении. В когортном проспективном Национальном шведском исследовании, в котором были проанализированы данные всех шведов (601 527 человек), нуждавшихся в приёме АСК, за период с 2005 по 2009 год, было показано, что отмена аспирина, не связанная со значимым хирургическим вмешательством или кровотечением, приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий на 37%. Конечно, особенно значимое увеличение риска было отмечено в группе вторичной

профилактики - дополнительное сердечно-сосудистое осложнение в год у 1 из 36 больных. Но и у пациентов, которым проводилась первичная профилактика ССЗ, отмечалось заметное повышение рисков - дополнительное сердечно-сосудистое осложнение в год у 1 из 146 [59]. Причём риски возрастали практически сразу после отмены АСК. Кроме того, даже данные исследований ARRIVE (первичная профилактика ССЗ у пациентов умеренного риска, обусловленного, в том числе, АГ), ASCEND (первичная профилактика ССЗ у больных СД) и ASPREE (первичная профилактика ССЗ у пациентов старше 70 лет), появившиеся в 2018 году, не позволяют сделать окончательных и однозначных выводов о роли АСК в первичной профилактике ССЗ.

Например, во всех трёх исследованиях частота развития сердечно-сосудистых осложнений была намного ниже расчётной вне зависимости от применения или неприменения аспирина. Фактически вмешательство проводилось у пациентов низкого, а не умеренного риска. Получается, что вопрос об эффективности АСК в рамках первичной профилактики при умеренном сердечно-сосудистом риске так и остался открытым. Обсуждается также вопрос о зависимости эффекта аспирина от массы тела пациента. Rothwell с соавт. проанализировали индивидуальные данные 117 279 участников РКИ, посвящённых применению АСК для первичной профилактики ССЗ [60]. Авторы пришли к выводу о том, аспирин в дозе 75-100 мг обеспечивает первичную профилактику только у пациентов с массой тела менее 70 кг; у 80% мужчин и примерно 50% женщин с массой тела более 70 кг он не даёт никакого эффекта. И напротив - более высокие дозы аспирина (300-325 мг) эффективны в плане первичной профилактики только у пациентов с массой тела более 70 кг. Между тем в исследованиях ARRIVE, ASCEND и ASPREE преобладали пациенты с избыточной массой тела, но у всех использовалась стандартная доза АСК - 100 мг в сутки.

Ещё один аспект, требующий внимания: во всех трёх исследованиях приверженность терапии АСК была средней - около 60%. Данные, полученные при анализе результатов пациентов, чётко придерживавшихся требований протокола исследования (the per-protocol analysis), показывают, что у этих пациентов достоверно снижается вероятность развития ИМ [17]. Если ориентироваться на эффект, развивающийся только у высоко приверженных терапии пациентов, это приведёт к искусственному

завышению значимости АСК в первичной профилактике. Но и сбрасывать со счетов этот результат нельзя.

Возможно, окончательно расставить все точки над i в использовании АСК для первичной профилактики ССЗ позволит внедрение в рутинную практику генетического тестирования на предмет чувствительности к аспирину. Работы в этом направлении активно ведутся, в частности, в Германии (группа под руководством профессор Schunkert). Уже установлено, что примерно у 60% популяции обнаруживаются генетические особенности, позволяющие рассчитывать на успех применения АСК для первичной профилактики ССЗ. Но пока эта мечта не стала явью при решении вопроса о назначении/неназначении АСК пациентам без известных ССЗ в рутинной практике следует руководствоваться данными подробного анализа клинической ситуации и здравым смыслом.

Литература

1. Cleland J.G.F. Is aspirin useful in primary prevention? EHJ 2013;34:3412-3418.
2. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both or neither? EHJ 2013;34:3403-3411.
3. Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M., et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. J Am Coll Cardiol 2014;64:319-27.
4. Andreotti F., Rocca B., Hustend S., et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position of the ESC Working Group on thrombosis. EHJ 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv304.
5. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2016;doi: 10.7326/M16-0577.
6. Miedema M.D., Huguelet J., Virani S.S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease: in need of clarity. Curr Atheroscler Rep 2016;18:4.
7. Wilson F.P. Strike three for aspirin in primary prevention. Medscape, Sep 17, 2018.
8. Peto R., Gray R., Collins R., et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J 1988;296:313-6.

9. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998;351:233-41.
10. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755-62.
11. Primary Prevention Project Investigators Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP) Lancet 2001;357:89-95.
12. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-304.
13. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T., et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-41.
14. Belch J., MacCuish A., Campbell I., et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial. BMJ 2008;337:a1840.
15. Fowkes F.G., Price J.F., Stewart M.C., et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303:841.
16. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2510-20.
17. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com Published online August 26, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X 1.
18. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. NEJM.org. August 26, 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.
19. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al., Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. EHJ 2013;34:2940-2948.

20. Sidebottom A., Sillah A., Miedema M.D., et al. Changes in cardiovascular risk factors after 5years of implementation of a population-based program to reduce cardiovascular disease: The Heart of New Ulm Project. AHJ 2016; 175: 67-76.
21. George J., Rapsomaniki E., Pujades-Rodriguez M., et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1,937,360 people. Circulation 2015:1320-8.
22. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., et al. Population trends in incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-65.
23. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-2381.
24. Lip G.Y. Hypertension and the prothrombotic state. J Hum Hypertens 2000;14:687-690.
25. Lip G.Y, Felmeden D.C, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2011;12:CD003186.
26. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. EHJ 2018; 00, 1-98.
27. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник 2015; 1: 3-30.
28. Aboyns V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). EHJ 2017; 00, 1-60.
29. Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. Clin Cardiology 2018; 41: 220-227.
30. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, et al. Prevalence of hypertensive phenotypes after preeclampsia: a prospective cohort study. Hypertension 2018;71:103-109.

31. Wu P., Haththotuwa R., Kwok C.S., et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual. 2017;10:e003497.
32. Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Lockwood C.J., et al. Moertelity of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first delivery. Paediatr Perinat Epidemiol 2010;24(4):323-30.
33. КР278 Артериальная гипертензия у беременных. 2016: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/.
34. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., et al. 2018 ESC Guidelines for themanagement of cardiovascular diseases during pregnancy. EHJ 2018; 00, 1-83.
35. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М. с соавт. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. РКЖ 2018, 3 (155): 91-134.
36. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Cochrane Database Syst. Rev. 2013: CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
37. Henderson J.T., Whitlock E.P., O'Connor E., et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2014; 160: 695. DOI: 10.7326/M13-2844.
38. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017; 377 (7): 613-22.
39. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненко В.И. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. М, 2017; 56 с.
40. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidencebased recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):328-35.
41. Ben Salem C., Slim R., Fathallah N., Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. Rheumatology. 2017; 56(5):679-688.
42. Zhang Y., Neogi T., Chen C., et al. Low-dose aspirin use and recurrent

gout attacks. Ann Rheum Dis 2014;73:385-390.
43. Caspi D., Lubart E., Graff E., et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. Arthritis Rheum 2000;43:103-108.
44. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A., et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694-701.
45. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215-2232.
46. Jung J.H., Tantry U.S., Gurbel P.A., Jeong J.-H. Current Antiplatelet Treatment Strategy in Patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2015 Apr;39(2):95-113.
47. Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation 2011;123:798-813.
48. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 8-й выпуск. - М.: УП ПРИНТ; 2017; С 1-112.
49. Mari D., Ogliari G., Castaldi D., e.a. Hemostasis and ageing. Immun Ageing 2008;5:12.
50. Simmonds M.J., Meiselman H.J., Baskurt O.K. Blood rheology and aging. J Geriatr Cardiol 2013;10:291-301.
51. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. J Hypertens 2012; 30(suppl.):S3-S8.
52. Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373:1849-1860
53. Andreotti A., Rocca B., Husted S., et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. EHJ 2015 doi:10.1093/eurheartj/ehv304.
54. Schmucker D.L.Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? Exp Gerontol 2005;40:650-659.
55. Aymanns C., Keller F., Maus S., et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:314-327.

56. Veltkamp R., Rizos T., Horstmann S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents. Semin Thromb Hemost 2013;39:963-971.
57. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-18.
58. Wang T.H., Bhatt D.L., Fox K.A.A., et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. EHJ 2007; 28, 2200-2207.
59. Sundström J., Hedberg J., Thuresson M., et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. Circulation. 2017;136:1183-1192.
60. Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M., et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Published Online July 12, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4.

Тестовые вопросы

1. Женщина 34 лет, 12 неделя нормально протекающей первой беременности. До наступления беременности практически здорова. У матери во время беременности отмечалась гестационная АГ, потребовавшая приёма антигипертензивных средств. Надо ли назначить пациентке АСК для профилактики ПЭ?

a) да, надо (получив письменное информированное согласие пациентки)

b) лучше назначить препараты магния

c) безопаснее назначить статины (улучшение эндотелиальной функции)

d) нет, не надо - пациентка не относится к группе высокого риска развития ПЭ

2. Мужчина 48 лет с множественными признаками высокого кардиометаболического риска: табакокурение 1 пачка сигарет за 2 дня, 0,5-1 л. тёмного пива ежедневно, малоподвижный образ жизни, индекс массы тела 31,4 кг/м², пульс в покое 84 уд/мин, АД до начала терапии 145/95-105 мм рт.ст., ИММ ЛЖ 126 г/м², нарушение релаксации ЛЖ, ХС ЛПНП 3,02 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,91 ммоль/л, ТГ 3,2 ммоль/л, сахар натощак 5,6 - 6,3 ммоль/л, мочевая кислота 638, 1 мкмоль/л; СКФ 87 мл/мин/1,73 м², ТТГ 1,9 мЕд/л. Должна ли входить в состав комплексной терапии этого пациента АСК?

a) нет, показаний к назначению антитромбоцитарной терапии у пациента нет

b) нет, АСК этому пациенту противопоказана

c) с учётом его высокого кардиометаболического риска АСК пациенту надо назначить обязательно

3. Женщина 63 лет направлена на консультацию к кардиологу для решения вопроса о необходимости антигипертензивной терапии. По данным самоконтроля АД дома стабильно 120-125/70 мм рт.ст., при врачебном контроле - 150/75-80 мм рт.ст. ЭКГ - вариант нормы. Общий холестерин 5,6 ммоль/л, ТГ 1,2 ммоль/л. Из перенесенных заболеваний - ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит, эрозивный гастрит (на момент обращения - ремиссия). При расспросе выяснилось, что пациентка по совету подруги в течение 8 лет ежедневно принимает 100 мг АСК в кишечнорастворимой форме. По современным представлениям, у пациентки нет показаний к приёму антитромбоцитарной терапии. Надо ли немедленно отменить АСК?

a) да, АСК необходимо немедленно отменить

b) надо заменить кишечнорастворимую форму АСК на меньшую дозу (75 мг) в форме снабжённой защитным буфером, всасывающейся в желудке

c) надо рекомендовать одновременный приём ингибиторов протонной помпы

d) надо заменить АСК на клопидогрел

e) надо дообследовать пациентку с целью уточнения показаний к антитромбоцитарной терапии

4. Женщина 68 лет обратилась к невропатологу по поводу обострения пояснично-крестцового радикулита. В ходе лечения и дальнейшего неврологического обследования было выполнено, в том числе, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, выявившее диффузное утолщение комплекса интима-медиа и стабильные, не стенозирующие (20-25%) просвет атеросклеротические бляшки в области бифуркации общей сонной артерии с обеих сторон. Жалоб на головокружения, нарушения зрения и пр. у пациентки нет. Обычное АД около 130/70 мм рт.ст. Какая рекомендация будет наиболее обоснованной?

a) начать приём ноотропной терапии длительными повторными курсами

b) начать приём статинов (в случае выявления атерогенной дислипидемии) и АСК в дозе 75-150 мг/сут

c) начать приём статинов с достижением уровня ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л и клопидогрела в дозе 75 мг

d) начать приём АСК в дозе 75-100 мг/сут

5. Мужчина 58 лет наблюдается по поводу сочетания ГБ II ст. и СД 2 типа. Контроль АД обеспечивается приёмом индапамида пролонгированного действия и фиксированной комбинации 160 мг валсартана и 10 мг амлодипина. Достижение индивидуального целевого уровня гликемии (менее 6,5 ммоль/л глюкозы натощак) обеспечивается приёмом метформина в суточной дозе 1 000 мг, а целевой уровень ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) - приёмом розувастатина в дозе 20 мг. При очередном биохимическом контроле без видимых причин (приём НПВС, дизуричесие явления и пр.) выявлено снижение СКФ с 58 до 42 мл/мин/1,73 м². Какая рекомендация не будет обоснованной?

a) выполнить СМАД, чтобы убедиться, что адекватный контроль АД обеспечивается и в ночные часы

b) выполнить дуплексное сканированирование почечных артерий для исключения гемодинамически значимого стеноза почечных артерий

c) дополнить терапию приёмом АСК дозе 75 мг: умеренное снижение СКФ - одно из показаний к назначению АСК у больных с АГ

d) убедившись в воспроизводимости результатов оценки СКФ, заменить компоненты терапии на максимально безопасные с точки зрения влияния на почки (например, валсартан на ирбесартан, амлодипин на лерканидипин, метформин на ситаглиптин, розувастатин на аторвастатин)

Глава 5.

Н.Б.Перепеч

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Список сокращений

АДФ - аденозиндифосфат
АТФ - аденозинтрифосфат
АСК - ацетилсалициловая кислота
ДААТ - двойная антиагрегантная терапия
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
НС - нестабильная стенокардия
НФГ - нефракционированный гепарин
ОКС - острый коронарный синдром
ОР - отношение рисков
ТЛТ - тромболитическая терапия
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

Термином «острый коронарный синдром» (ОКС) обозначают период обострения ишемической болезни сердца (ИБС). Введение этого термина в практику обусловлено не столько общностью патофизиологических механизмов различных вариантов ОКС, сколько частой невозможностью их уверенного разграничения в первые часы после появления клинической симптоматики и в то же время - необходимостью проведения экстренных лечебных мероприятий, улучшающих прогноз больных с этой крайне опасной формой ИБС. К клиническим вариантам ОКС относятся: инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST; ИМ без подъема сегмента ST; ИМ, диагностированный по изменениям ферментов или биомаркерам; ИМ, диагностированный по поздним электрокардиографическим признакам; нестабильная стенокардия (НС). Диагноз ОКС является временным, «рабочим», и используется для выделения категории больных с высокой вероятностью ИМ или НС при первом контакте с ними. Лечение больных с ОКС начинают до получения информации, необходимой и достаточной для уверенной постанов-

ки нозологического диагноза. Применение лекарственных препаратов, влияющих на систему свертывания крови, является важнейшим направлением терапии ИМ и НС, а также вторичной профилактики обострений ИБС у больных, перенесших ОКС.

5.1. Механизмы развития и основные следствия коронарного тромбоза

В основе ОКС лежит критическое несоответствие коронарного кровотока метаболическим потребностям миокарда. Главными причинами этого несоответствия являются тромбоз и спазм пораженной атеросклерозом коронарной артерии. К факторам, провоцирующим ОКС, относят физическое и психоэмоциональное напряжение, резкое повышение системного артериального давления, пароксизмальные нарушения ритма сердца. Большое значение в формировании острой коронарной недостаточности имеет активация симпатико-адреналовой системы. Гиперкатехоламинемия стимулирует адгезию и активацию тромбоцитов, способствует вазоконстрикции и увеличивает потребность миокарда в кислороде.

Процесс тромбообразования инициируется разрывом атеросклеротической бляшки, вследствие чего возникает контакт протекающей по сосуду крови с тромбогенным содержимым атеромы и компонентами внеклеточного матрикса сосудистой стенки. Тромбогенность содержимого бляшки определяется главным образом наличием в ядре тканевого фактора - субстанции, которая синтезируется в пенистых клетках и высвобождается после их разрушения. При связывании тканевого фактора с VII активированным фактором образуется комплекс, который в присутствии ионов кальция активирует X фактор свертывания крови, вследствие чего резко ускоряется процесс образования тромбина.

Одной из причин повреждения капсулы атеросклеротической бляшки является местная воспалительная реакция. Клетки воспаления - макрофаги и Т-лимфоциты - выделяют ферменты, разрушающие коллагеновый каркас капсулы атеросклеротической бляшки. Кроме того, активированные Т-лимфоциты, входящие в состав липидного ядра, продуцируют воспалительные цитокины, угнетающие синтез коллагена. В патогенезе ОКС немаловажную роль играет дисфункция эндотелия, которая характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации

сосудов, повышением склонности коронарной артерии к вазоспазму и усилением адгезивных свойств эндотелия.

Следствием разрыва оболочки атеросклеротической бляшки и/или образования дефекта эндотелия становится взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и субэндотелиальным фактором Виллебранда, что вызывает их адгезию к сосудистой стенке в месте повреждения эндотелия. Связывание фактора Виллебранда с гликопротеиновыми рецепторами Ib мембраны тромбоцита сопровождается формированием сигнала, который передается внутрь клетки и вызывает экспрессию на мембране тромбоцита гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Агонистами активации тромбоцитов, т.е. соединениями, которые, воздействуя на специфические рецепторы, через посредство вторичных мессенджеров (посредников) вызывают экспрессию на мембране клетки гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, помимо фактора Виллебранда, являются коллаген субэндотелиального матрикса, тромбин, тромбоксан А2, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, норадреналин. Активированные гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa имеют повышенное сродство к молекулам адгезивных белков (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), которые образуют белковые мостики между клетками, вследствие чего формируется тромбоцитарный агрегат. В активированном тромбоците увеличивается содержание ионов кальция, что стимулирует секрецию АДФ, серотонина и образование тромбоксана А2. Высвобождение этих соединений из гранул активированных тромбоцитов вызывает активацию других клеток и вовлечение их в процесс формирования первичного тромбоцитарного или «белого» тромба.

При ослаблении проагрегантного воздействия тромбоцитарные агрегаты могут распадаться, трансформируясь в мобильные клетки. Распаду тромбоцитарного агрегата препятствует образующийся в месте повреждения сосудистой стенки тромбин, который не только потенцирует агрегацию тромбоцитов, но и преобразует растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин. При выраженном замедлении кровотока в формирующемся тромбе накапливается полимерный фибрин, вследствие чего происходит улавливание эритроцитов и формирование «красного» тромба.

Если процесс тромбообразования ограничивается формированием тромбоцитарного агрегата, а также в случаях, когда основным меха-

низмом острой коронарной недостаточности является вазоспазм, развивается клиническая картина НС. Образование «красного» тромба с полной окклюзией коронарной артерии приводит к некрозу участка сердечной мышцы, расположенного в бассейне кровоснабжения пораженного сосуда, то есть развитию ИМ, в остром периоде которого отмечается подъем сегмента ST в отведениях ЭКГ над зоной поражения, а затем формируется патологический зубец Q. Образование пристеночного тромба или лизис окклюзирующего тромба до завершения процесса некротизации миокарда, расположенного в бассейне пораженной коронарной артерии, приводит к развитию ИМ без подъема сегмента ST и последующего формирования зубца Q. Основные этапы патогенеза ОКС представлены на рис. 5.1.

В клетках миокарда при острой ишемии резко сокращается синтез макроэргических фосфатов и формируется состояние внутриклеточного энергодефицита. Развитие острой ишемии миокарда сопровождается выходом изоферментов креатинкиназы из поврежденных кардиомиоцитов и прогрессирующим снижением активности миозиновой АТФ-азы, а следовательно - повреждением механизмов утилизации энергии. Таким образом, при ишемии сердечной мышцы даже недостаточное для обеспечения ее сократительной функции количество аденозинтрифосфата (АТФ) не усваивается полностью.

Активация анаэробного синтеза АТФ не только не компенсирует торможение аэробного пути образования энергии, но и влечет за собой накопление в цитоплазме кардиомиоцитов лактата, а следовательно - развитие внутриклеточного ацидоза. Преобладание гидролиза АТФ над его синтезом приводит к избыточному образованию ионов водорода. Избыток ионов водорода в цитоплазме усиливает ацидоз и запускает каскад нарушений ионного гомеостаза, результатом которого становится увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция. Этому способствует и нарушение АТФ-зависимых механизмов ионного транспорта, ответственных за удаление ионов кальция из кардиомиоцитов. Перегрузка кардиомиоцитов кальцием при недостатке АТФ способствует образованию прочных актино-миозиновых мостиков, что препятствует расслаблению миофибрилл, вследствие чего уменьшается растяжимость (податливость) миокарда. Нарушение диастолической релаксации ведет к возрастанию потребления кислорода миокардом и ухудшению его кро-

воснабжения, т.е. усугублению ишемии. Накапливающиеся в цитоплазме недоокисленные жирные кислоты, обладая липотоксическим действием, вызывают деструкцию липидного бислоя и ослабление барьерной функции клеточной мембраны. Возникновение структурных изменений сарколеммы, вследствие которых клеточная мембрана утрачивает способность регулировать ионные потоки, делает ишемическое повреждение кардиомиоцитов необратимым. При повреждении сарколеммы ионы кальция начинают входить в клетку по градиенту концентрации из внеклеточного пространства. В связи с этим их содержание в клетке резко возрастает, что приводит к контрактуре миофибрилл и их разрушению миофибриллярными протеазами, вызывает дополнительную стимуляцию процесса разрушения мембран саркоплазматического ретикулума и митохондрий. Дальнейшие деструктивные изменения клеточных структур в основном обусловлены действием литических ферментов, которые выходят в саркоплазму вследствие разрушения мембран лизосом. В результате необратимого повреждения органелл клетки миокарда утрачивают функциональную активность и погибают, что влечет за собой снижение сократимости сердечной мышцы.

Развитие патофизиологических изменений в клетках ишемизированного миокарда не ограничивается периодом ишемии. Функциональные расстройства, обусловленные окклюзией коронарной артерии, прогрессируют после восстановления коронарного кровотока. Являясь необходимым условием сохранения жизнеспособности ишемизированного миокарда, реперфузия влечет за собой и негативные последствия. Развитие относительной локальной гипероксии сердечной мышцы сопровождается усилением продукции свободных кислородных радикалов, активацией перекисного окисления липидов и фосфолипаз, вследствие чего прогрессирует процесс деструкции мембран кардиомиоцитов. Восстановление кровотока в сочетании с повреждением сарколеммы приводит к увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция, что усиливает деградацию мембранных фосфолипидов, способствует контрактуре и разрушению миофибрилл. Наряду с участием в процессе некротизации миокарда, свободные радикалы кислорода активируют генетические программы самоуничтожения клеток, т.е. индуцируют процесс апоптоза - программируемой гибели кардиомиоцитов. Количество кардиомиоцитов,

погибших в связи с реперфузией, находится в прямой зависимости от тяжести и продолжительности предшествующей ишемии.

Формирование очага некроза в сердечной мышце запускает постинфарктное ремоделирование сердца - процесс изменения структуры, формы и функции камер сердца. Вначале ремоделирование обеспечивает адаптацию сердца к изменившимся условиям, но затем, по мере усиления структурно-функциональных нарушений, становится патофизиологической основой прогрессирующей сердечной недостаточности. С первых часов после окклюзии коронарной артерии вследствие некротизации части сердечной мышцы, резорбции некротических масс макрофагами и снижения сопротивления инфарцированного участка миокарда внутрижелудочковому давлению происходит растяжение, истончение пораженной зоны и начинается процесс экспансии ИМ. Увеличение площади несокращающегося участка миокарда продолжается до окончания первой недели заболевания. Одновременно с этим происходит повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке и его прогрессирующая дилатация, которые тесно коррелируют с размером очага некроза. Увеличение объема левого желудочка наблюдается в течение нескольких недель после развития ИМ, а при обширных некрозах сердечной мышцы - продолжается спустя месяцы и даже годы после перенесенного ИМ. Умеренная дилатация левого желудочка имеет компенсаторный характер, так как в соответствии с законом Франка-Старлинга это позволяет сохранить ударный объем при меньшей степени систолического укорочения волокон миокарда. Для поддержания на необходимом уровне разовой производительности желудочек вынужден развивать большее напряжение. Гиперфункция непораженных отделов сердечной мышцы обеспечивается их постепенной гипертрофией, которая является физиологическим ответом на выключение части миокарда из работы по перемещению крови. С течением времени процесс постинфарктного ремоделирования левого желудочка утрачивает адаптационный характер и переходит в патологическую фазу. Прогрессирование гипертрофии исходно непораженных отделов сердечной мышцы сопровождается усилением энергетического дефицита, что приводит к снижению их сократительной способности. Нарастает стимуляция апоптоза. Усиливается процесс образования соединительной ткани, причем не только в поврежденном участке сердечной мышцы, но и вне зоны инфаркта - прогрессирует кардиосклероз.

Перечисленные изменения влекут за собой усиление систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, дальнейшую его дилатацию и сферификацию. Вследствие истощения сократительного резерва миокарда прогрессирует его функциональная неполноценность и развивается застойная сердечная недостаточность.

При острой коронарной недостаточности, не завершившейся формированием очага некроза, патофизиологической основой нарушения функции сердца как насоса становится феномен оглушенного миокарда - состояние повреждения сердечной мышцы вследствие острой ишемии, сохраняющееся после реперфузии и характеризующееся обратимой локальной дисфункцией миокарда. Непосредственно после критического снижения коронарного кровотока развивается гипоксическая контрактура миофибрилл, что приводит к формированию диастолической дисфункции. Впоследствии происходит снижение сократительной способности переживших острую гипоксию кардиомиоцитов и развивается систолическая дисфункция. Нормализация функциональной активности клеток оглушенного миокарда занимает период времени продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток. Многократно повторяющиеся эпизоды острой ишемии могут привести к развитию стойкой оглушенности миокарда, необратимым гистоморфологическим и функциональным изменениям локального характера с последующим ремоделированием сердца и формированием сердечной недостаточности.

5.2. Антитромбоцитарные препараты при обострении и после стабилизации течения ишемической болезни сердца

В современной клинической практике для лечения больных с ОКС, и вторичной профилактики ИБС применяются главным образом ацетилсалициловая кислота (АСК) и ингибиторы P2Y12 рецепторов, которые характеризуются наилучшим соотношением эффективности и безопасности по сравнению с другими группами антиагрегантов у данной категории больных.

Разовая доза АСК, рекомендованная к применению при появлении клинической симптоматики ОКС, составляет 160-325 (обычно - 250) мг. Применяются таблетки без кишечнорастворимой оболочки. Для ускорения всасывания таблетку следует разжевать. В последующем рекомендуется принимать АСК в дозе 75-100 мг, не разжевывая, один раз в сутки

после еды - при таком режиме применения обеспечивается достаточная для клинически выраженного антитромбоцитарного действия блокада синтеза тромбоксана А2 и в минимальной степени ингибируется образование в слизистой оболочке желудка простагландина Е2, с дефицитом которого связан риск развития гастропатии [1] .

Клопидогрел и прасугрел являются пролекарствами. В связи с тем, что трансформация этих соединений в активные метаболиты, происходящая в печени, занимает определенное время, их антиагрегационное действие развивается медленнее, чем эффект АСК. Для сокращения времени от приема внутрь до начала действия клопидогрела рекомендуется применение нагрузочной дозы препарата, составляющей 300-600 мг. Поддерживающая доза клопидогрела составляет 75 мг/сут. Несмотря на то, что прасугрел по сравнению с клопидогрелом характеризуется более быстрым подавлением P2Y12 рецепторов, лечение этим препаратом также рекомендуется начинать с нагрузочной дозы, составляющей 60 мг. Затем переходят на прием поддерживающей дозы - 10 мг/сут [2]. В отличие от производных тиенопиридина, тикагрелор воздействует на P2Y12 рецепторы непосредственно, и его связь с рецепторами является обратимой. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор обладает более быстро развивающимся, более сильным и менее продолжительным антиагрегационным эффектом [3]. Нагрузочная доза тикагрелора составляет 180 мг. В последующем, для достижения устойчивого антиагрегационного действия препарат рекомендуется принимать 2 раза в сутки по 90 мг.

Экспрессия гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa на мембране тромбоцитов происходит вне зависимости от вида индуктора их активации. В связи с этим применение соединений, препятствующих взаимодействию активированных рецепторов с адгезивными белками, является весьма привлекательным направлением подавления агрегации тромбоцитов. В ряде клинических исследований была подтверждена способность ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, применяемых в дополнение к нефракционированному гепарину (НФГ) и АСК, снижать риск неблагоприятных исходов у больных с ОКС при консервативном лечении (PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS, TACTICS TIMI-18) и при выполнении чрескожного коронарного вмешательства - ЧКВ (EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT). Однако длительное применение таблетированных форм препаратов этого класса, как показали результаты ис-

следований EXCIT, OPUS, SYMPHONY и др., было сопряжено с повышением риска геморрагических осложнений и увеличением смертности [4]. В настоящее время ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa применяются при выполнении первичного ЧКВ у больных с высоким риском тромботических осложнений (табл. 5.1).

Средства, блокирующие рецепторы к тромбину, активно исследуются в клинических условиях. Так, в исследовании TRA2P-TIMI 50 [5] были получены обнадеживающие результаты применения ворапаксара в дополнение к стандартной терапии у больных со стабильным течением атеросклероза, в том числе и перенесших ИМ. Но наряду со снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин и кардиоваскулярных событий лечение ворапаксаром сопровождалось увеличением риска средних и больших кровотечений, включая интракраниальные геморрагии. В настоящее время ингибиторы PAR-1 рецепторов к применению в повседневной клинической практике не рекомендуются.

Крупнейший мета-анализ результатов 287 исследований, выполненных в конце XX века, в которые были включены 212 000 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, показал, что применение АСК сопровождается значительным улучшением прогноза. [6]. У больных ИМ в течение первого месяца после его развития антитромбоцитарная терапия привела к снижению риска сердечно-сосудистой смер-

Таблица 5.1.

Схемы применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa в лечении больных с ОКС при выполнении первичного ЧКВ

Препарат	Схема введения
Абциксимаб	Внутривенно болюс 0,25 мг/кг, затем внутривенная инфузия 0,125 мкг/кг/мин (но не более 10 мкг/мин) в течение 12 час.
Эптифибатид	Внутривенно двойной болюс 180 мкг/кг (с интервалом 10 мин), затем внутривенная инфузия 2,0 мкг/кг/мин продолжительностью до 18 час.
Тирофибан	Внутривенно болюс 25 мкг/кг за 3 мин, затем внутривенная инфузия 0,15 мкг/кг/мин продолжительностью до 18 час.

ти и смерти от всех причин на 20%. За два года с момента развития ИМ у пациентов, принимающих АСК, по сравнению с больными без антитромбоцитарной терапии риск реинфаркта снизился на 28%, риск сердечно-сосудистой смерти на 15% и риск смерти от всех причин на 11%.

Влияние антитромбоцитарных средств на различные индукторы агрегации тромбоцитов является теоретической основой их комбинированного применения, которое может обеспечить более выраженный и стабильный эффект по сравнению с монотерапией. Более высокая эффективность двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) по сравнению с монотерапией АСК у больных с ОКС была продемонстрирована во многих исследованиях.

Первым крупным исследованием, посвященным сравнительной оценке эффективности монотерапии АСК и ДААТ, было исследование CURE [7]. В это исследование были включены 12 562 больных с ОКС без подъема сегмента ST, наблюдение за которыми продолжалось от 3 до 12 (в среднем 9) месяцев. Клопидогрел применялся в нагрузочной дозе 300 мг, затем, со 2-х суток заболевания, по 75 мг/сут, АСК назначалась в дозе 75-325 мг/сут. К окончанию периода наблюдения в группе больных, получавших комбинацию АСК и клопидогрела, частота сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ и инсульт) составляла 9,3%, а в группе монотерапии АСК - 11,4% (отношение рисков - ОР - 0,80, p=0,001) (рис. 5.2). Эффект комбинированной терапии не зависел от применения гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Наилучшие результаты применения ДААТ были получены у больных, которым в остром периоде заболевания выполнялось ЧКВ. Под-исследование PCI-CURE, в которое были включены 2 658 пациентов, показало, что в группе больных, получавших ДААТ, снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ИМ (включая события до и после ЧКВ) по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию АСК, составило 31% (p = 0,002) [8]. Геморрагические осложнения чаще регистрировались у больных, получавших ДААТ, но различие между группами по количеству угрожающих жизни кровотечений было недостоверным.

Позднее положительное влияние ДААТ на прогноз было доказано и для больных ИМ с подъемом сегмента ST. Так, в исследовании CLARITY TIMI 28, которое включало 3 491 больного, было показано, что примене-

ние клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом 75 мг/сут в дополнение к стандартной терапии (фибринолитики, гепарин, АСК), обеспечивает уменьшение частоты первичной конечной точки (окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии, реинфаркт или смерть) за период времени от развития ИМ до проведения контрольной коронарографии (2 - 8 суток) на 36% ($p < 0,001$). К 30-му дню наблюдения у больных, рандомизированных в группу клопидогрела, суммарная частота таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смерть, рецидив ИМ или повторные эпизоды ишемии, потребовавшие неотложной реваскуляризации, была на 20% ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,03$) [9]. Наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений отмечалось в подгруппе больных, которые подвергались ЧКВ - у них кумулятивная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта в течение 30 дней по сравнению с пациентами, которых лечили консервативно, была меньше на 46% ($p < 0,001$). При этом частота больших и малых кровотечений у пациентов, получавших только АСК и ДААТ, достоверно не различалась [10].

Какая нагрузочная доза клопидогрела в составе ДААТ у больных с ОКС является оптимальной?

Ответ на этот вопрос был получен в исследовании CURRENT-OASIS-7, результаты которого показали, что величина оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела определяется стратегией лечения пациента [11]. Лучшие результаты ЧКВ были получены в группе больных, которым клопидогрел назначался по следующей схеме: нагрузочная доза в первые сутки заболевания - 600 мг с последующим приемом 150 мг/сут в течение первой недели и затем - 75 мг/сут. По сравнению с нагрузочной дозой клопидогрела 300 мг агрессивная антиагрегантная терапия обеспечивала снижение частоты комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) на 15% ($p = 0,036$) и частоты тромбоза стента за первые 30 сут после ЧКВ на 42% ($p = 0,001$) (рис. 5.3). У пациентов, в лечении которых применялась консервативная стратегия, увеличение нагрузочной дозы клопидогрела с 300 мг до 600 мг достоверно на частоту комбинированной конечной точки не влияло.

С каким из ингибиторов P2Y12 рецепторов целесообразно комбинировать АСК при лечении больных с ОКС? Для ответа на этот вопрос было выполнено несколько сравнительных исследований.

В исследовании TRITON-TIMI 38 сравнивались эффекты клопидогрела и прасугрела у 13 608 больных с ОКС и высоким риском неблагоприятных исходов, которым выполнялось ЧКВ [12]. Длительность наблюдения составляла от 6 до 15 (в среднем 12) месяцев. Ингибиторы P2Y12 рецепторов назначались в дополнение к стандартной терапии, включающей АСК. Нагрузочные дозы прасугрела и клопидогрела составляли соответственно 60 и 300 мг, поддерживающие - 10 мг/сут и 75 мг/сут. В группе больных, получавших прасугрел, по сравнению с группой пациентов, которые получали клопидогрел, частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта была достоверно меньше (ОР - 0,81, $p < 0,001$). Причем различие по комбинированному критерию оценки в пользу прасугрела было статистически значимым как в течение первых 3-х суток после развития ОКС (ОР - 0,82, $p < 0,01$), так и в период с 30-х суток заболевания до окончания периода наблюдения (ОР - 0,80, $p < 0,003$). У пациентов, перенесших ЧКВ, снижение риска повторных ишемических событий на фоне применения прасугрела достигало 35% ($p = 0,016$). Вместе с тем у пациентов, получавших прасугрел, достоверно чаще, чем у больных, которых лечили клопидогрелом, регистрировались кровотечения (2,4% против 1,8%, $p = 0,01$), в том числе угрожающие жизни (1,4% против 0,9%, $p < 0,01$) и кровотечения со смертельным исходом (0,4% против 0,1%, $p < 0,002$), а также кровотечения, связанные с коронарным шунтированием (13,4% против 3,2%, $p < 0,001$). Однако сопоставление снижения риска неблагоприятных исходов и повышения риска кровотечений показало, что прасугрел обладает достоверно лучшим соотношением эффективности и безопасности, чем клопидогрел. Анализ результатов исследования в подгруппах больных позволил выяснить, что признаками, при наличии которых позитивное влияние прасугрела на риск сердечно-сосудистых событий выражено наиболее слабо, а негативное влияние на риск кровотечений - наиболее сильно, являются: ранее перенесенный инсульт, возраст старше 75 лет и масса тела менее 60 кг. Результаты исследования TRITON-TIMI 38 расцениваются как доказательство того, что прасугрел превосходит клопидогрел по способности подавлять агрегацию тромбоцитов, зависимую от P2Y12 рецепторов, и поэтому считается предпочтительным для пациентов с очень высоким риском атеротромботических событий. Чем объясняется различие антиагрегационного эффекта этих препаратов - превосходящей силой актив-

ных метаболитов прасугрела по сравнению с клопидогрелом или иными причинами? Существует точка зрения, что клинические преимущества прасугрела перед клопидогрелом и повышение риска кровотечений на фоне его применения обусловлены не различием мощности активных метаболитов, а различием фармакокинетики этих препаратов и тем, что прасугрел подавляет зависимую от P2Y12 рецепторов функцию тромбоцитов у относительно большего количества больных [13].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST, не подвергавшихся инвазивному вмешательству, проводилась в исследовании TRILOGY ACS [14]. В исследование были включены 9 326 больных, в том числе 7 243 больных в возрасте до 75 лет и 2 083 больных в возрасте старше 75 лет. Средняя длительность наблюдения составила 17 месяцев. Больным в возрасте до 75 лет, рандомизированным в группу прасугрела, препарат назначался в дозе 10 мг/сут. Для пациентов старше 75 лет и больных с массой тела менее 60 кг доза прасугрела составляла 5 мг/сут. Клопидогрел назначался в дозе 75 мг/сут. Все больные, не имеющие противопоказаний, принимали АСК. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) среди пациентов в возрасте до 75 лет составляла 13,9% в группе прасугрела, и 16,0% в группе клопидогрела (ОР - 0,91, p = 0,21). Близкие результаты были получены и во всей популяции больных. Заранее запланированный анализ множественных повторных ишемических событий (все компоненты первичной конечной точки) выявил некоторое уменьшение риска их возникновения при применении прасугрела среди больных в возрасте до 75 лет (ОР - 0,85, p = 0,04). Частота тяжёлых и внутричерепных кровотечений у больных сравниваемых групп в обеих возрастных категориях достоверно не различалась. Не было выявлено достоверной разницы между группами и по частоте негеморрагических серьёзных нежелательных явлений, за исключением большей частоты сердечной недостаточности в группе клопидогрела. Таким образом, исследование TRILOGY-ACS показало, что применение прасугрела в составе продолжительной терапии больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и не подвергавшихся ЧКВ в остром периоде заболевания, не имеет преимуществ перед применением клопидогрела и не сопровождается повышением риска кровотечений.

Клиническая эффективность и безопасность тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС изучались в исследовании PLATO [15]. В исследование были включены 18 624 пациента, госпитализированные в первые сутки после появления симптомов ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Больные с ОКС без подъема сегмента ST включались в исследование вне зависимости от избираемой стратегии лечения (инвазивной или неинвазивной), из больных с ОКС с подъемом сегмента ST включались только пациенты, отобранные для первичного ЧКВ. Больные, которым в предыдущие 24 часа была выполнена тромболитическая терапия (ТЛТ), в исследование не включались. Пациентам, рандомизированным в группу тикагрелора, препарат назначался в нагрузочной дозе 180 мг с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки. Нагрузочная доза клопидогрела составляла 300 мг, затем пациенты принимали препарат в дозе 75 мг/сут. Больные, которые были рандомизированы в группу клопидогрела и получали этот препарат в течение не менее 5 дней до включения в исследование, продолжали его прием в поддерживающей дозе. Пациенты данной группы, которые после рандомизации были отобраны для выполнения ЧКВ, по усмотрению исследователя, получали дополнительно 300 мг клопидогрела. Все больные принимали АСК в дозе 75-100 мг/сут. На протяжении всего периода наблюдения в группе больных, получавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел, отмечалось нарастающее снижение частоты комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт). Неблагоприятные клинические исходы, составившие комбинированный критерий оценки эффективности лечения, за время наблюдения были зарегистрированы у 9,8% больных, получавших тикагрелор, и у 11,7% больных, получавших клопидогрел (ОР - 0,84, $p < 0,001$) (рис. 5.4). В группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела были достоверно меньше общая смертность (4,5% и 5,4% соответственно, $p < 0,001$), сердечно-сосудистая смертность (4,0% и 5,1% соответственно, $p = 0,001$) и частота ИМ (5,8% и 6,9% соответственно, $p = 0,005$). Частота развития инсульта у пациентов сравниваемых групп не различалась (рис. 5.5). Положительный клинический эффект тикагрелора был статистически значимым как в подгруппе больных, у которых предполагалось выполнение ЧКВ, так и в подгруппе больных с консервативной стратегией лечения.

Группы не различались по частоте больших кровотечений, которые отмечались у 11,6% больных, получавших тикагрелор, и 11,2% больных, получавших клопидогрел, а также по частоте угрожающих жизни и фатальных кровотечений. Однако большие кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием, в группе тикагрелора регистрировались достоверно чаще, чем в группе клопидогрела: у 4,5% и 3,8% больных соответственно ($p = 0,03$). Если учесть, что коронарное шунтирование было выполнено всего 10% включенных в исследование больных, это различие приобретает важное значение. Частота всех кровотечений («больших» и «малых») также была значимо выше в группе тикагрелора (16,1% против 14,6%, $p = 0,008$). Различие между группами больных по частоте внутричерепных кровотечений не было статистически значимым. Однако фатальные внутричерепные кровотечения у пациентов, получавших тикагрелор, возникали достоверно чаще (0,3% против 0,1%, $p = 0,03$). У пациентов, получавших тикагрелор, достоверно чаще, чем у больных, получавших клопидогрел, отмечалась одышка (13,8% против 7,8%, $p < 0,001$). Убедительных данных в пользу связи одышки с усугублением сердечной недостаточности или прогрессированием заболеваний легких получено не было, поэтому генез данного побочного эффекта терапии остается невыясненным. Полагают, что одышка обусловлена увеличением концентрации аденозина в периферической крови и является результатом активации аденозиновых рецепторов. Применение тикагрелора было сопряжено с достоверным увеличением частоты эпизодов асистолии более 3 с в течение первой недели терапии (5,8% против 3,6%, $p = 0,01$). В то же время по частоте развития синкопальных состояний, эпизодов брадикардии и случаев имплантации электрокардиостимулятора группы достоверно не отличались. По данным холтеровского мониторирования через 1 месяц после рандомизации, паузы между сокращениями желудочков, превышающие 3 с, регистрировались у пациентов сравниваемых групп с одинаковой частотой. В обеих группах больных через 1 и 12 месяцев после рандомизации регистрировалось небольшое повышение концентрации креатинина и мочевой кислоты в крови. Эти изменения в группе тикагрелора были выражены достоверно сильнее, чем в группе клопидогрела. Прекращение приема исследуемого препарата по причине развития побочных эффектов терапии достоверно чаще отмечалось в группе тикагрелора (7,4% против 6,0%, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты исследования PLATO показали, что тикагрелор в составе ДААТ превосходит клопидогрел по способности предотвращать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы в течение первого года после развития ОКС вне зависимости от стратегии лечения больных. Лечебный эффект тикагрелора не сочетается с увеличением риска больших кровотечений. Вместе с тем, лечение тикагрелором, по сравнению с терапией клопидогрелом, ассоциируется с более высоким риском кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием.

В крупном наблюдательном исследовании PRACTICAL сопоставлялись результаты применения тикагрелора и клопидогрела в условиях реальной практики у пациентов с ОКС, включённых в регистр SWEDEHEART [16]. С 2010 по 2013 год в исследование были включены 45 073 больных, перенесших ИМ и выписанных из 71 шведской клиники на ДААТ (клопидогрел или тикагрелор в комбинации с АСК). У пациентов, получавших тикагрелор, в сравнении с больными, которым был назначен клопидогрел, риск смерти от любых причин, развития ИМ или инсульта оказался достоверно ниже (11,7% против 22,3%). Статистически значимой в пользу тикагрелора была разница по риску смерти от любых причин как отдельному исходу (5,8% против 12,9%) и риску развития ИМ (6,1% против 10,8%). Через 12 месяцев частота случаев смерти, ИМ или инсульта составила 5,6 пациентов на 100 человеко-лет в группе тикагрелора и 16,8 пациентов на 100 человеко-лет в группе клопидогрела. Лечение тикагрелором, с одной стороны, было более эффективным, чем лечение клопидогрелом, но в то же время сопровождалось более высоким риском кровотечения - частота повторных госпитализаций по этой причине составляла в сравниваемых группах больных соответственно 5,5% и 5,2% [17].

По данным национального регистра Великобритании [18], в который были включены 89 067 больных ИМ, перенесших первичное ЧКВ с 2007 по 2014 гг., клопидогрел, прасугрел и тикагрелор (при равной доступности этих препаратов) различаются по влиянию на риск ишемических событий, риск кровотечений, краткосрочный и долгосрочный прогноз. Общая смертность в течение 30 дней и 1 года после развития ИМ у пациентов, получавших клопидогрел, была наиболее высокой (6,5% и 10,2% соответственно), а у пациентов, получавших прасугрел, - наиболее низкой (3,6% и 5,9% соответственно). В группе больных, получавших

тикагрелор, общая смертность через 30 дней и 1 год после развития ИМ составляла 5,5% и 8,5% соответственно. По влиянию на общую смертность прасугрел достоверно отличался от клопидогрела и тикагрелора (рис. 5.6). Во время стационарного лечения ишемические события достоверно ($p < 0,0001$) реже регистрировались у пациентов, получавших прасугрел (3,2%) по сравнению с больным, получавшими клопидогрел (4,9%) и тикагрелор (4,8%). Частота кровотечений у пациентов, получавших прасугрел и тикагрелор, была одинаковой (0,7% и 0,6% соответственно), а у больных, получавших клопидогрел, - достоверно ($p < 0,005$) более высокой (1,5%). Таким образом, обобщенные результаты применения ингибиторов P2Y12 рецепторов, полученные в Великобритании, позволяют считать прасугрел предпочтительным для больных ИМ, подвергшихся первичному ЧКВ.

Анализ данных регистра SWEDEHEART показал, что раннее прерывание ДААТ после ОКС связано с высокой частотой неблагоприятных исходов [19]. По сравнению с пациентами, переставшими принимать ДАТТ спустя месяц после развития индексного события, прием ДАТТ на протяжении 3-х и более месяцев ассоциировался с 16% ($p=0,0042$) снижением риска смерти от любых причин, развития ИМ или инсульта. Это различие было статистически значимым и для пациентов, в лечении которых применялась инвазивная стратегия. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет при длительности ДААТ, равной 3 месяца, составляла 65,2, при ДААТ продолжительностью более 3-х месяцев - 45,3, при ДААТ в течение 6 месяцев - 29,2 и при ДААТ продолжительностью 6 месяцев - 20,4. Риск геморрагических событий (преимущественно за счет желудочно-кишечных кровотечений) повышался по мере увеличения продолжительности ДААТ: частота кровотечений на 1000 человеко-лет составила 11 для ДААТ в течение 3-х месяцев и 8 для ДААТ продолжительностью более 3-х месяцев. Вместе с тем общее количество кровотечений было относительно небольшим, и это осложнение ДААТ не привело к увеличению общей смертности.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST 2015 г. [20] отмечается необходимость проведения комбинированной антиагрегантной терапии АСК и ингибитором P2Y12 рецепторов при отсутствии высокого риска кровотечений в течение года после обострения ИБС (класс рекомендаций

I, уровень доказанности А) с последующим переходом на монотерапию АСК. У больных с высоким риском кровотечения после имплантации стентов с лекарственным покрытием продолжительность терапии ингибитором Р2Y12 рецепторов может быть сокращена до 3-6 месяцев (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности А). Перерыв комбинированной антиагрегантной терапии считается оправданным только в случаях выполнения хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском кровотечения. Предпочтительным ингибитором Р2Y12 рецепторов является тикагрелор. Этот препарат рекомендуется пациентам со средним и высоким риском ишемических событий независимо от стратегии лечения, в том числе и больным, получавшим ранее клопидогрел, после его отмены. Прасугрел рекомендуется пациентам, направляемым на ЧКВ. Клопидогрел рекомендуется применять в тех случаях, когда тикагрелор и прасугрел недоступны и у больных, которые нуждаются в лечении пероральными антикоагулянтами (класс рекомендаций I, уровень доказанности В). Ингибиторы протонной помпы (предпочтительно не омепразол) рекомендуется комбинировать с ДААТ у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения (язва желудка или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, терапия антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами или кортикостероидами, возраст более 65 лет, гастро-эзофагеально-рефлюксная болезнь, инфицированность Helicobacter pillory, злоупотребление алкоголем).

В Российских рекомендациях по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST 2013 г. [21] продолжительная ДААТ рекомендуется всем больным без противопоказаний вне зависимости от применения других медикаментозных и немедикаментозных методов восстановления коронарного кровотока. При стабильном течении болезни у больных с повышенным риском кровотечения возможно сокращение длительности сочетанного применения АСК и ингибитора Р2Y12 рецепторов до 3-6 месяцев. При использовании голометаллических стентов минимальная длительность ДААТ может составлять 1 месяц. Подчеркивается необходимость как можно более раннего начала терапии с нагрузочных доз препаратов.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST 2017 г. [22], ДААТ комбинацией АСК и ингибитора Р2Y12 рецепторов показана всем больным,

вне зависимости от начальной стратегии лечения. Для пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна комбинация АСК с прасугрелом или тикагрелором. Клопидогрел рекомендуется в случаях, если эти препараты недоступны или имеются противопоказания к их применению, а также в случаях, когда реперфузия миокарда обеспечивалась только ТЛТ (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Рекомендуемая продолжительность ДААТ составляет 12 месяцев как для пациентов, перенесших первичное ЧКВ (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), так и для пациентов, которым ЧКВ выполнялось после ТЛТ (класс рекомендаций I, уровень доказанности С). Для больных, в лечении которых не применялось ЧКВ, при отсутствии высокого риска кровотечений рекомендуется рассмотреть ДААТ в течение 12 мес. после развития ИМ (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности С). У больных с высоким риском кровотечения, перенесших ЧКВ, продолжительность ДААТ может быть сокращена до 6 месяцев (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности В), а при медикаментозном лечении без применения ЧКВ - до 1 месяца (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности С) после развития ИМ. Ингибиторы протонной помпы в сочетании с ДААТ рекомендуются только пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения.

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской Ассоциации сердца по двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС [23] отмечается, что для пациентов с ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) после имплантации стента, а также для больных с ОКС без подъема сегмента ST, не подвергавшихся процедуре реваскуляризации, применение тикагрелора в составе ДААТ предпочтительно по сравнению с клопидогрелом. Для больных с ОКС без высокого риска кровотечения и без инсульта в анамнезе применение прасугрела в составе ДААТ предпочтительно по сравнению с клопидогрелом. Больным, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, прасугрел не рекомендован. Клопидогрел показан для применения в составе ДААТ больным, получившим ТЛТ. Рекомендуемая продолжительность ДААТ у всех категорий больных с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST, после имплантации голометаллического стента и стента с лекарственным покрытием, после ТЛТ и без механической реваскуляризации или ТЛТ) составляет 12 месяцев. При высоком риске кровотече-

ния после имплантации голометаллического стента длительность ДААТ может быть сокращена до 6 месяцев.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца 2017 г. [24] также отмечается, что оптимальная продолжительность ДААТ после развития ОКС при любой стратегии лечения должна составлять 12 месяцев (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Основанием для уменьшения продолжительности ДААТ до 6 месяцев у пациентов, перенесших ЧКВ, и до 1 месяца у пациентов, в отношении которых применялась медикаментозная стратегия лечения, может быть только высокий риск кровотечения.

Итак, европейские, российские и американские эксперты сходятся во мнении о том, что вне зависимости от стратегии лечения при отсутствии противопоказаний ДААТ должна проводиться в течение года после развития ОКС. Однако у пациентов, относящихся к категории высокого риска, вероятность атеротромботических событий остается повышенной и более продолжительное время. Насколько оправдано увеличение длительности ДААТ у данной категории больных?

Гипотеза о том, что проведение ДААТ более одного года после развития ИМ может уменьшить риск атеротромбоза, проверялась в ряде исследований. В крупное исследование PEGASUS TIMI 54 [25] были включены 21 162 больных, за 1-3 года до этого перенесших ИМ и имеющих один и более дополнительных факторов риска (возраст более 65 лет, сахарный диабет, повторный ИМ, многососудистое поражение, хроническая болезнь почек). В исследовании было показано, что добавление тикагрелора в дозах 60 мг 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки к АСК достоверно снижает риск событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) по сравнению с группой больных, лечившихся только АСК (рис. 5.7). Положительный эффект ДААТ сочетался с дозозависимым увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI (рис. 5.8). Сопоставление частоты атеротромботических событий и больших кровотечений в группах вмешательства позволило прийти к заключению о целесообразности ДААТ комбинацией АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя один год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений.

Результаты исследования PEGASUS TIMI 54 нашли свое отражение в документах, регламентирующих лечение больных с ОКС, которые были подготовлены после его завершения. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST 2015 г. отмечается, что применение ингибитора P2Y12 рецепторов в дополнение к АСК продолжительностью более одного года может быть рассмотрено после тщательной оценки индивидуального риска ишемических и геморрагических событий (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности А) [20]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST 2017 г. указывается, что у пациентов с высоким ишемическим риском при хорошей переносимости лечение комбинацией АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день может быть продолжено на срок свыше 12 месяцев - до 3-х лет от момента развития ИМ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В) [22]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца 2017 г. подчеркивается, что при высоком ишемическом риске, хорошей переносимости ДААТ и низком риске кровотечения терапия комбинацией АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день может быть продолжена на срок до 36 месяцев (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В). Авторами этого документа допускается увеличение продолжительности ДААТ комбинацией АСК и клопидогрела на срок более 12 месяцев у больных, в отношении которых была применена консервативная стратегия лечения и не проводилось стентирование инфаркт-ответственной коронарной артерии (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности С) [24].

Во всех рекомендациях по применению антиагрегантов у больных, перенесших ОКС, во избежание повышенного риска кровотечений при коронарном шунтировании, которое может потребоваться на фоне проведения ДААТ, клопидогрел рекомендуется отменять за 5 сут., прасугрел - за 7 сут., тикагрелор - за 3 сут. до операции [20, 21, 22, 23, 24].

5.3. Антикоагулянты в терапии острого коронарного синдрома

Парентеральное введение антикоагулянтов рекомендуется всем больным с ОКС, не имеющим противопоказаний, в том числе как сопровождение ТЛТ, ЧКВ и хирургической реваскуляризации миокарда [20,

21, 22]. Начинать лечение антикоагулянтами следует в максимально ранние сроки после появления клинической симптоматики ОКС. Для парентерального применения рекомендуются НФГ, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс и бивалирудин. Выбор лекарственного средства и длительности его введения определяется клиническим вариантом ОКС, избранной стратегией лечения и риском возникновения кровотечений.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [20,22], пациентам с ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST НФГ вводится внутривенно болюсом 60-70 МЕ/кг (но не более 5 000 МЕ для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и 4 000 МЕ для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST), а затем - с помощью инфузомата со скоростью 12-15 МЕ/кг/час (но не более 1 000 МЕ/час). Оптимальная скорость введения НФГ определяется по величине активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Условием результативности гепаринотерапии считается увеличение АЧТВ до значений «терапевтического окна» в 50-75 с или увеличения в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. АЧТВ рекомендуется контролировать часто: через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения НФГ. При лечении пациентов без применения механической реваскуляризации внутривенная инфузия НФГ проводится в течение 24-48 часов, затем возможно продолжение гепаринотерапии путем подкожного введения по 7 500-12 500 ЕД 2 раза в день на протяжении 3-5 суток. При выборе инвазивной стратегии лечения доза НФГ, вводимого болюсом, составляет 70-100 МЕ/кг, если больной не получает ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, и 50-70 МЕ/кг, если лечение включает препараты этой группы. Введение НФГ прекращается после успешного окончания ЧКВ.

Из низкомолекулярных гепаринов в лечении больных с ОКС наиболее широко применяется эноксапарин. В отличие от надропарина и дальтепарина этот препарат имеет доказанные преимущества перед НФГ при обострении ИБС. Согласно совокупным данным сравнительных исследований НФГ и эноксапарина, у больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (12 исследований, 49 088 пациентов), главным преимуществом эноксапарина является более выраженное снижение риска развития ИМ и смерти [26]. Как показал мета-анализ Silvain et al. (23 исследования, 30 966 пациентов), наиболее ярко преимущества эноксa-

парина проявляются у больных, в лечении которых применяется ЧКВ [27]. В данный мета-анализ были включены 10 243 больных ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших первичное ЧКВ, у которых применение эноксапарина по сравнению с НФГ обеспечило достоверно более выраженное снижение риска смерти и больших кровотечений.

Лечение эноксапарином начинают с болюсного внутривенного введения 0,5 мг/кг, затем переходят на подкожное введение препарата в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки. Пациентам старше 75 лет эноксапарин внутривенно не вводится, поддерживающая доза уменьшается до 0,75 мг/кг, первые две дозы не должны превышать 75 мг. При нарушении функции почек (снижении скорости клубочковой фильтрации - СКФ - до значений менее 30 мл/мин/1,73 м^2) препарат вводится подкожно в дозе 1 мг/кг один раз в сутки вне зависимости от возраста. В случае выполнения ЧКВ, если после подкожной инъекции 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительного введения не требуется. Если этот срок составляет 8-12 ч, то непосредственно перед ЧКВ эноксапарин вводится внутривенно в дозе 0,3 мг/кг. При консервативной стратегии лечения введение эноксапарина продолжается до 8-х суток заболевания. В ходе терапии эноксапарином и другими низкомолекулярными гепаринами нет необходимости в регулярном определении АЧТВ [20, 21, 22].

К числу антикоагулянтов, рекомендованных для лечения больных с ОКС, относится фондапаринукс, влияние которого на систему свертывания крови обусловлено селективным угнетением фактора Ха. В исследовании OASIS-5 проводилось сравнение эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина у 20 078 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [28]. Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг один раз в сутки подкожно в течение 8 дней или до выписки из стационара. Эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в течение 2-8 дней или до достижения клинической стабилизации. Результаты исследования показали, что фондапаринукс не менее эффективен, чем эноксапарин, в предотвращении смерти, повторного ИМ и рефрактерной ишемии к 9 суткам от момента рандомизации и более эффективен в уменьшении смертности через 30 суток (2,9% против 3,5%, $p < 0,02$) и 180 суток (5,8% против 6,5%, $p < 0,02$) после рандомизации. Количество больших кровотечений во время стационарного лечения было значительно ниже в группе фондапаринукса (ОР - 0,52, $p < 0,001$). Таким образом, исследо-

вание OASIS-5 показало, что у больных с ОКС без подъема сегмента ST фондапаринукс по сравнению с эноксапарином обладает лучшим соотношением пользы и риска.

Исследование OASIS-6, которое включало 12 092 пациента, было посвящено сравнительной оценке эффективности и безопасности фондапаринукса и НФГ у больных с ОКС с подъемом сегмента ST [29]. Применение фондапаринукса по сравнению с применением НФГ достоверно снизило количество смертельных исходов и ИМ через 9 суток (ОР - 0,83, p = 0,003), 1 месяц (ОР - 0,86, p = 0,008) и 3-6 месяцев (ОР - 0,88, p = 0,008) после рандомизации без увеличения количества случаев кровотечений. Наилучший эффект фондапаринукса отмечался у больных высокого риска. Вместе с тем снижение риска смерти и развития повторного ИМ в этом исследовании было статистически значимым лишь у пациентов без абсолютных показаний к гепаринотерапии, т.е у больных, которым вводились неспецифичные фибринолитики и не выполнялось первичное ЧКВ. В группе больных с показаниями к гепаринотерапии, т.е. при применении специфичных фибринолитиков и ЧКВ различие между пациентами, которым вводились фондапаринукс и НФГ, было недостоверным. Анализ результатов исследования больных, в лечении которых применялась механическая реваскуляризация, показал, что применение фондапаринукса при первичном ЧКВ не дает дополнительных преимуществ перед обычной терапией и связано с повышенным риском возникновения катетер-ассоциированного тромбоза. Таким образом, результаты исследования OASIS-6 показали, что при ОКС с подъемом сегмента ST фондапаринукс по сравнению с НФГ обладает лучшим соотношением пользы и риска только у больных, в отношении которых применяется консервативная стратегия лечения с ТЛТ неспецифичным фибринолитиком.

Лечение фондапаринуксом начинают с внутривенной инъекции 2,5 мг. Со 2-х по 8-е сутки заболевания фондапаринукс вводят под кожу живота в дозе 2,5 мг один раз в день. При такой схеме применения препарат не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов (АЧТВ, активированное время свертывания, международное нормализованное отношение - МНО), ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность, поэтому его применение не требует регулярного коагулологического контроля. Фондапаринукс противопоказан при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² [20, 21].

В исследовании HORIZONS-AMI проводилось сравнение клинической эффективности и безопасности прямого ингибитора тромбина бивалирудина с комбинацией НФГ и блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa при первичном ЧКВ у больных с ОКС с подъемом сегмента ST [30]. В исследование было включено 2 357 пациентов. В течение 30 суток после рандомизации в группе больных, которым вводился бивалирудин, по сравнению с больными, получавшими лечение комбинацией НФГ и блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, достоверно реже отмечались большие кровотечения (7,6% против 12,3%, p = 0,0001) и случаи смерти от сердечно-сосудистых причин (1,6% против 2,9%, p = 0,04). Через два года достоверная разница между сравниваемыми группами в пользу бивалирудина по частоте больших кровотечений и смерти от сердечно-сосудистых причин сохранялась (8,4% против 13,0%, p = 0,0003 и 2,3% против 3,8%, p = 0,04 соответственно).

Пациентам, отобранным для проведения ЧКВ, бивалирудин вводят по следующей схеме: внутривенно струйно в дозе 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. При необходимости инфузию препарата продолжают с той же скоростью еще в течение 4-х часов, а затем - со скоростью 0,25 мг/кг/ч в последующие 4-12 часов. Бивалирудин может применяться у больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной НФГ. Применение бивалирудина не требует коагулологического контроля. Тяжелая почечная недостаточность со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² является противопоказанием для применения бивалирудина [21, 22].

Эксперты Европейского общества кардиологов считают фондапаринукс предпочтительным антикоагулянтом для лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). При отсутствии фондапаринукса рекомендуется применение эноксапарина, при отсутствии эноксапарина - НФГ (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). В случаях, когда выбирается немедленная инвазивная стратегия лечения, фондапаринукс не рекомендуется. Если ЧКВ выполняется на фоне терапии фондапаринуксом, то во время процедуры следует дополнительно ввести НФГ - 75-80 ЕД/кг или 50-60 ЕД/кг в случае сочетания с блокаторами рецепторов IIb/IIIa (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [20].

У больных ИМ с подъемом сегмента ST при выборе ранней инвазивной стратегии рекомендуется рутинное применение НФГ (класс рекомен-

даций I, уровень доказанности C), у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в качестве антикоагулянта во время первичного ЧКВ рекомендуется бивалирудин (класс рекомендаций I, уровень доказанности C), рутинное применение эноксапарина должно быть рассмотрено (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A). Фондапаринукс при проведении первичного ЧКВ не рекомендуется. В сочетании с ТЛТ могут применяться следующие антикоагулянты: эноксапарин внутривенно, затем подкожно (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), НФГ внутривенно болюсом с последующей инфузией (класс рекомендаций I, уровень доказанности B), для пациентов, получившим ТЛТ стрептокиназой, фондапаринукс внутривенно болюсом, затем подкожно (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [21].

После развития любого из клинических вариантов ОКС у значительной части больных долгое время сохраняются признаки активированного состояния системы гемостаза [31]. Избыточное образование тромбина, характерное для пациентов, перенесших ОКС, сопряжено с повышенным риском внутрисосудистого тромбообразования. Тромбин стимулирует этот процесс, воздействуя на два основных направления формирования артериального тромба. Являясь, во-первых, важнейшим компонентом коагуляционного каскада, а во-вторых, индуктором активации тромбоцитов, тромбин способствует как трансформации фибриногена в фибрин, так и образованию тромбоцитарного агрегата.

Таким образом, имеется весомое теоретическое основание для применения антикоагулянтов в дополнение к антиагрегантной терапии с целью снижения риска коронарного тромбоза после ОКС. Ослабление прокоагулянтного действия тромбина в течение продолжительного времени возможно путем применения лекарственных средств, предназначенных для приема внутрь и обеспечивающих либо прямую ингибицию тромбина (ксимелагатран, дабигатран), либо подавление образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (антагонисты витамина К), либо селективную прямую ингибицию Ха фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан).

В 90-х годах XX века был выполнен ряд рандомизированных клинических исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности комбинации антагонистов витамина К и АСК в лечении больных, перенесших ОКС (OASIS, ASPECT-2, WARIS-II, ATACS). В

результате этих исследований было показано, что комбинированная терапия снижает риск обострений ИБС и позволяет улучшить прогноз по ряду показателей, но не оказывает достоверного влияния на смертность и сопровождается увеличением риска кровотечений. Кроме того, опыт длительного лечения варфарином показал, что его антикоагуляционный эффект сильно зависит от пищевого рациона пациента и многочисленных лекарственных взаимодействий. Поддержание эффективного и безопасного уровня антикоагуляции в ходе лечения варфарином требует активного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) и частой коррекции дозы препарата [32, 33].

Клинические эффекты и переносимость ксимелагатрана как средства лечения больных, перенесших ОКС, изучалась в исследовании ESTEEM [34]. В это исследование были включены 1 883 больных в первые две недели от момента развития ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, наблюдение за которыми продолжалось в течение 6 месяцев. Всем больным назначалась АСК. Сравнивались результаты лечения 4 групп пациентов, получавших ксимелагатран в различных дозах, и пациентов группы плацебо. Комбинированная терапия ксимелагатраном и АСК в сравнении с монотерапией АСК обеспечила достоверное снижение первичной конечной точки эффективности (сумма всех случаев смерти, нефатальных ИМ и эпизодов тяжелой ишемии миокарда), но сопровождалась дозозависимым увеличением частоты кровотечений. Кроме того, в процессе исследования была выявлена гепатотоксичность ксимелагатрана, что послужило основной причиной отказа от его дальнейшего клинического применения.

Дабигатран изучался в исследовании RE-DEEM [35], которое включало 1 861 больного ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Все больные получали ДААТ. Оценивалась эффективность и безопасность 4-х доз дабигатрана. Продолжительность наблюдения составляла 6 месяцев. Частота первичной конечной точки эффективности (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт) в группах больных, получавших дабигатран и плацебо, была одинаковой, но большие и клинически значимые кровотечения чаще возникали у пациентов групп вмешательства. Риск кровотечения зависел от дозы дабигатрана: на фоне приема низких доз (50 и 75 мг 2 раза в сутки) частота кровотечений увеличивалась в 1,5-2 раза, а на фоне приема высоких доз (110 и 150 мг 2 раза в сутки) - почти в 4 раза по сравнению с контрольной группой.

ESTEEM и RE-DEEM относятся к категории исследований II фазы, цель которых состоит в уточнении известных и поиске дополнительных свойств изучаемых препаратов, а также оценке их переносимости по сравнению с плацебо или другими лекарственными средствами. В исследования II фазы включается ограниченное число больных. Полноценная оценка эффективности и безопасности препаратов осуществляется на основе результатов исследований III фазы, которые проводятся в условиях, максимально приближенных к повседневной клинической практике и включают большое число пациентов. Поскольку в исследованиях II фазы негативные эффекты ксиламегатрана и дабигатрана преобладали над их способностью предотвращать сердечно-сосудистые события у больных, перенесших ОКС, исследования III фазы с этими препаратами не проводились.

Эффекты апиксабана у больных ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST изучались в исследовании II фазы APPRAISE [36]. В это исследование были включены 1 715 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось 6 месяцев. Пациенты были разделены на 5 групп: группа плацебо и 4 группы больных, получавших апиксабан в разных дозах. Всем пациентам назначалась АСК, 76% больных получали ДААТ. У пациентов, получавших высокие дозы апиксабана (10 мг 2 раза в сутки и 20 мг один раз в сутки) отмечалось значительное число кровотечений, что послужило причиной преждевременного прекращения исследования. В группах больных, получавших апискабан в дозе 2,5 мг два раза в сутки и 10 мг один раз в сутки, отмечалось дозозависимое возрастание риска кровотечений, частота которых, по сравнению с группой плацебо, была больше в 1,78 и 2,45 раза соответственно. Наряду с этим прием апиксабана в низких дозах сопровождался уменьшением риска повторных ишемических событий, но различия групп вмешательства с группой плацебо по частоте их возникновения не достигали степени статистической достоверности. По сравнению с больными, получавшими только АСК, у пациентов, получавших ДААТ, увеличение количества кровотечений было более выраженным, а снижение риска ишемических событий - менее очевидным.

Изучение эффективности и безопасности апискабана у больных ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST позднее было продолжено в исследовании III фазы APPRAISE-2 [37]. В течение первой недели от появ-

ления симптомов ОКС осуществлялась рандомизация больных в группы плацебо или апиксабана, доза которого составляла 5 мг 2 раза в сутки (при снижении клиренса креатинина менее 40 мл/мин - 2,5 мг 2 раза в сутки). Исследование было прекращено досрочно в связи с существенным увеличением количества кровотечений и отсутствием клинически значимого снижения частоты ишемических событий на фоне терапии апиксабаном. К моменту остановки исследования в него были включены 7 392 пациента, средняя продолжительность наблюдения за которыми составила 241 день. 97% больных получали АСК, 81% - ДААТ (АСК и клопидогрел). По суммарной частоте случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта различий между группами апиксабана и плацебо не было. Тяжелые и внутричерепные кровотечения в группе больных, получавших апиксабан, регистрировались соответственно в 2,5 и 3 раза чаще, чем в контрольной группе. За время наблюдения были зарегистрированы 5 случаев фатального кровотечения - все в группе апиксабана. Последующий анализ результатов в разных подгруппах не выявил каких-либо особенностей, при наличии которых апиксабан был эффективнее плацебо, и подтвердил связь его применения с риском кровотечений, которая наиболее сильно проявлялась на фоне ДААТ.

Ривароксабан изучался в исследовании II фазы ATLAS ACS-TIMI 46 [38]. В это исследование был включен 3 491 больной с ОКС (ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, НС). Больные рандомизировались к приему ривароксабана или плацебо. Продолжительность наблюдения составляла 6 месяцев. Частота первичной конечной точки эффективности (смерть, ИМ, инсульт или тяжелая ишемия миокарда, требующая проведения реваскуляризации) у пациентов, получавших ривароксабан, была меньше, чем у больных группы плацебо, но это различие не достигло степени статистической значимости. Частота вторичной конечной точки эффективности (смерть, ИМ, инсульт) в группе ривароксабана была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Эффективность ривароксабана зависела от сопутствующей антитромбоцитарной терапии: риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема комбинации АСК и тиенопиридина был меньше, чем на фоне приема только АСК. Частота клинически значимых кровотечений в группе ривароксабана была больше, чем в группе плацебо, и возрастала в зависимости от дозы препарата: прием 5, 10, 15 и 20 мг ривароксабана в сутки сопровождался увеличени-

ем риска кровотечений в 2,21, 3,35, 3,60 и 5,06 раза соответственно. По сравнению с плацебо, применение ривароксабана сопровождалось увеличением количества кровотечений как у больных, получавших ДААТ, так и у больных, получавших только АСК. Ожидаемая частота спровоцированных ривароксабаном клинически значимых кровотечений была больше в группе больных, которым назначалась ДААТ.

Таким образом, в исследования ATLAS ACS-TIMI 46 было показано, что при длительном лечении больных, перенесших ОКС, оптимальный баланс эффективности и безопасности ривароксабана может быть достигнут при его применении в низкой и средней дозах. С учетом этих результатов в исследовании III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 [39] пациентам с ОКС ривароксабан назначался в дозах 2,5 мг два раза в сутки и 5 мг два раза в сутки. В это исследование было включено 15 526 больных. ИМ с подъемом сегмента ST был диагностирован в 50,3% случаев, ИМ без подъема сегмента ST - в 25,6% случаев, у 24% больных была диагностирована НС. 99% больных получали АСК, 93% - клопидогрел, т.е. большинству больных ривароксабан или плацебо назначались на фоне ДААТ. В исследование не включались пациенты с высоким риском кровотечения (тромбоцитопения, внутричерепные кровоизлияния в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение давностью до одного года, любые сохраняющиеся внутренние кровотечения). К критериям исключения также относились инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, тяжелая сердечная недостаточность и тяжелая почечная недостаточность, фибрилляция предсердий (за исключением однократных эпизодов аритмии давностью более двух лет у пациентов моложе 60 лет при отсутствии признаков других заболеваний сердца и легких). Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт. Безопасность терапии ривароксабаном оценивалась по частоте больших кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 13 месяцев.

События первичной конечной точки у пациентов, получавших ривароксабан, регистрировались достоверно реже, чем у больных группы плацебо: 8,9% и 10,7% соответственно (ОР - 0,84, p = 0,008) (рис. 5.9). Прием ривароксабана сопровождался достоверным снижением частоты компонентов первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти (р

= 0,04) и ИМ (p = 0,047). Отличия по частоте первичной конечной точки от группы плацебо были достоверны для обеих групп ривароксабана. На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Вместе с тем по частоте кровотечений и геморрагических инсультов со смертельным исходом группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались (рис. 5.10).

Наиболее ценным для практики является результат применения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки - эта доза оказалась достаточной для достоверного по сравнению с плацебо снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности, в то время как терапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки достоверно на частоту сердечно-сосудистой и общей смертности не повлияла (рис. 5.11). У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем в группе больных, которым ривароксабан назначался в дозе 5 мг два раза в сутки. Основные показатели эффективности и безопасности применения ривароксабана в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки представлены в таблице на рис. 5.12). Последующий анализ результатов исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, полученных в подгруппах, показал, что наилучшее соотношение эффективности и безопасности терапии ривароксабаном достигается при его применении в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки у больных ИМ с подъемом сегмента ST и повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров [40].

Все более широкое применение в практике интервенционной стратегии лечения больных с ОКС делает весьма актуальным поиск средств и методов профилактики тромбоза стента, т.к. вследствие этого осложнения, как правило, развивается ИМ, характеризующийся тяжелым течением и высокой летальностью. Согласно классификации Консорциума академических исследований, тромбозы стента разделяют по времени развития на ранние (до 30-х суток после имплантации), поздние (с 30-х суток до 1 года после имплантации) и очень поздние (более 1 года после имплантации), а также по степени определенности - на определенные, вероятные и возможные [41]. Определенным считают тромбоз стента при наличии ангиографического или патологоанатомического подтверждения. Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное

на оценке состояния кровотока в месте имплантации стента, на 5 мм проксимальнее или дистальнее области стентирования по шкале TIMI, считается достаточным, если сочетается хотя бы с одним из следующих критериев: возобновление симптомов острой ишемии в покое; появление новых ишемических изменений ЭКГ; повышение и последующее снижение биомаркеров некроза миокарда. Патологоанатомическое подтверждение подразумевает обнаружение недавнего тромбоза стента при аутопсии или исследовании ткани, извлеченной из артерии при тромбэктомии. Критериями диагностики вероятного тромбоза стента являются: любой необъяснимый летальный исход в течение первых 30 суток после ЧКВ; ИМ в бассейне стентированной артерии при отсутствии других причин его развития. Возможный тромбоз стента предполагается в случае любого необъяснимого летального исхода по истечении 30 суток после стентирования.

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 анализировалось влияние терапии ривароксабаном на риск тромбоза стента [42]. ЧКВ со стентированием было выполнено 9631 больному (63% от общего количества включенных в исследование пациентов). У больных, получавших ривароксабан, частота тромбозов стента оказалась достоверно меньше, чем в группе плацебо (ОР - 0,69, p = 0,02) (рис. 5.13). Анализ изменений риска тромбоза стента в зависимости от степени его определенности показал, что прием ривароксабана достоверно снижает риск совокупности определенных, вероятных и возможных тромбозов, а также совокупности определенных и вероятных тромбозов. Снижение риска только определенных тромбозов стента на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с плацебо оказалось на грани статистической достоверности (рис. 5.14). При оценке эффективности двух доз ривароксабана выяснилось, что применение препарата в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, по сравнению с плацебо, достоверно снижает риск совокупности определенных, вероятных и возможных тромбозов (ОР - 0,65, p = 0,022), а также совокупности определенных и вероятных тромбозов стента (ОР - 0,61, p = 0,023). Снижение риска только определенных тромбозов стента было статистически незначимым. На фоне применения ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки снижение риска различных по степени определенности тромбозов стента (даже совокупности определенных, вероятных и возможных) не достигало статистической достоверности.

Итак, в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 было показано, что польза от применения ривароксабана в очень низкой дозе в течение продолжительного времени после развития ОКС значительно превосходит вероятность негативных следствий терапии. В современных рекомендациях по медицинской помощи больным с ОКС отмечается, что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки может быть рассмотрено у избранных пациентов с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений, без инсульта и транзиторной ишемической атаки в анамнезе, принимающих АСК и клопидогрел, в том числе и у больных, в лечении которых применялось ЧКВ, после завершения парентерального введения антикоагулянтов (класс IIb, уровень доказанности B). [20, 21, 22, 43]. Какие пациенты могут быть отнесены к категории избранных? Прежде всего, это пациенты с множественным поражением коронарных артерий и неполной реваскуляризацией миокарда, особенно больные с сохраняющимися приступами стенокардии после инвазивного вмешательства, а также пациенты, у которых ОКС развился в короткие сроки после предшествующего ЧКВ на фоне ДААТ.

5.4. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда

Восстановление кровотока по коронарной артерии у больных с ОКС без подъема сегмента ST позволяет предотвратить развитие ИМ, а у больных ИМ с подъемом сегмента ST - уменьшить объем некротизированного миокарда. При любых вариантах ОКС восстановление кровоснабжения ишемизированного миокарда снижает риск жизнеугрожающих аритмий и уменьшает вероятность смерти больного. Существует два пути восстановления кровотока по тромбированной коронарной артерии: медикаментозный с применением фибринолитических средств и немедикаментозный, включающий ЧКВ и коронарное шунтирование. Наряду с тем, что доля больных, в отношении которых применяется инвазивная стратегия лечения, становится все больше, ТЛТ сохраняет свою значимость при ИМ с подъемом сегмента ST, т.к. транспортировка больного в сосудистый центр, где проводится первичное ЧКВ, нередко занимает много времени, что может свести к минимуму преимущества механической реканализации коронарной артерии. Медикаментозное восстановление коронарного кровотока считается предпочтительным, если ЧКВ по

каким-либо причинам не может быть выполнено в первые 120 мин после установки диагноза ИМ с подъемом сегмента ST [21].

Мета-анализ результатов плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность ТЛТ (50 246 больных ИМ) [44], показал, что этот метод лечения позволяет значительно снизить летальность в течение 35 суток от начала заболевания. Тромболизис, выполненный в первые 60 минут от появления симптомов ИМ, позволяет спасти дополнительно 65 жизней на 1 000 леченных больных. По мере увеличения интервала времени от момента развития ИМ до проведения тромболизиса его влияние на прогноз уменьшается. Применение ТЛТ в сроки, превышающие 12 часов от появления симптомов ИМ, уже не оказывает положительного влияния на прогноз (рис. 5.15). В связи с этим ТЛТ рекомендуется проводить как можно раньше, по возможности на догоспитальном этапе медицинской помощи.

ТЛТ относится к средствам патогенетической терапии ИМ, т.к. данный метод лечения позволяет активировать эндогенный фибринолиз и полностью или частично восстановить проходимость окклюзированной коронарной артерии. Введение фибринолитического средства в системный кровоток в дозе, необходимой для лизиса внутрисосудистого тромба, может вызвать ряд серьезных осложнений: у 0,5-1,0% больных развиваются внутричерепные кровоизлияния и у 4-13% больных - большие кровотечения [45, 46, 47]. В связи с этим при принятии решения о проведении ТЛТ необходимо тщательно рассмотреть показания и противопоказания к данному методу лечения [21, 22].

При отсутствии противопоказаний ТЛТ проводится больным, у которых:

- ангинозная боль длительностью более 30 мин сохраняется несмотря на прием нитроглицерина;
- имеется подъем сегмента ST на 1 мм и более не менее чем в 2-х смежных грудных отведениях ЭКГ или появление блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), или ЭКГ признаки истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекордиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом Т);
- время от начала болевого приступа не превышает 12 час.

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозго-

вого кровообращения неизвестной этиологии;
• ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;
• повреждения или новообразования центральной нервной системы, или артериовенозные мальформации;
• недавняя серьезная травма / хирургическое вмешательство / травма головы (в течение предыдущих 3-х недель);
• желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);
• кровотечение или геморрагический диатез (за исключением менструаций);
• расслоение аорты;
• пункция некомпрессируемых сосудов, биопсия печени, спинно-мозговая пункция в течение предыдущих 24 часов.

Относительные противопоказания к ТЛТ:
• транзиторное нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 месяцев;
• наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации - САД >180 мм рт.ст., ДАД>110 мм рт.ст.);
• деменция или внутричерепная патология, не указанная в перечне абсолютных противопоказаний;
• травматичная или длительная (>10 мин), сердечно-легочная реанимация;
• беременность и 1-я неделя после родов;
• обострение язвенной болезни;
• инфекционный эндокардит;
• тяжелое поражение печени;
• прием пероральных антикоагулянтов.

Наличие абсолютных противопоказаний к ТЛТ исключает применение данного метода лечения больных ИМ. Относительные противопоказания не исключают проведения ТЛТ, но при их наличии следует с особенной тщательностью взвесить пользу и риск данного метода лечения: например, учесть величину МНО у пациента, принимающего варфарин, в случаях недавнего внутреннего кровотечения выяснить его источник и выраженность, оценить степень повреждений ребер и грудины, связанных с предшествующей сердечно-легочной реанимацией, принять во внимание наличие или отсутствие возможности экстренного неинвазивного вмешательства при возникновении желудочного кровотечения и т.д. К числу факторов, при наличии которых риск больших кровотечений

считается повышенным, относятся пожилой возраст (>75 лет), небольшая масса тела (<70 кг) - особенно у женщин, передозировка антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений - места пункции сосудов. Возможно развитие и внутренних кровотечений - из желудочно-кишечного тракта, почек. К факторам риска геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую массу тела (<70 кг), систолическое АД >180 мм рт.ст.

Принимая решение о проведении ТЛТ у больного с наличием относительных противопоказаний, важно понимать, что своевременно выполненный тромболизис создает реальную возможность уменьшить риск смерти больного ИМ. Однако, чем более опасным является проведение ТЛТ, тем более обоснованным становится восстановление коронарного кровотока путем ЧКВ.

В повседневной практике для ТЛТ применяются стрептокиназа, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена - альтеплаза, модификация альтеплазы с более длительным периодом полувыведения тенектеплаза и рекомбинантная проурокиназа - пуролаза. Стрептокиназа - чужеродный для организма белок. Введение этого препарата в организм может спровоцировать аллергическую реакцию и вызывает выработку антител, инактивирующих комплекс стрептокиназы и плазминогена, вследствие чего повторное введение стрептокиназы спустя 5 и более суток после первой инъекции является неэффективным и опасным. Альтеплаза, тенектеплаза, и пуролаза лишены антигенности, в связи с чем могут применяться в любое время по мере необходимости. Схемы применения фибринолитиков у больных ИМ представлены в табл. 5.2.

Положительное влияние стрептокиназы на прогноз больных ИМ было показано во многих исследованиях (GISSI-1, ISIS-2 и др.). Снижение риска смерти, которое, по данным этих исследований, достигалось за счет применения стрептокиназы, значительно превосходило риск кровотечений. Вместе с тем, стали очевидны и недостатки этого препарата, среди которых отмечают наличие у стрептокиназы антигенных свойств, что ограничивает возможность ее повторного применения, и риск артериальной гипотензии, возникновение которой препятствует применению препарата в полной дозе с оптимальной скоростью инфузии.

Сравнение результатов ТЛТ с применением стрептокиназы и альтеплазы впервые было проведено в исследовании GISSI-2 (20 891 боль-

ной) [48]. Помимо сопоставления эффектов фибринолитиков, в этом исследовании оценивалось влияние на исходы заболевания гепаринотерапии, которая проводилась (или не проводилась) в дополнение к ТЛТ и приему АСК. Группы больных, получавших лечение стрептокиназой и альтеплазой, не различались по показателю больничной летальности (8,5% и 8,9% соответственно). Инсульты несколько чаще отмечались в группе альтеплазы (1,3% против 0,9%), а большие кровотечения - в группе стрептокиназы (0,9% против 0,6%). Подкожное введение НФГ в дозе 12 500 МЕ два раза в сутки с началом лечения через 12 ч после рандомизации не оказывало значимого влияния на частоту инсультов и реинфарктов, но сопровождалась увеличением частоты больших кровотечений (1,0% и 0,5% больных, получавших и не получавших гепаринотерапию, соответственно).

В выполненном позднее масштабном исследовании GUSTO-1, которое включало 41 021 пациента, было продемонстрировано преимущество альтеплазы перед стрептокиназой [49]. В этом исследовании применялась ускоренная схема введения альтеплазы - подобранная с учетом массы тела больного доза препарата вводилась не за 3 ч (как в исследовании GISSI-2), а за 1,5 ч и сочеталась с внутривенной инфузией НФГ.

Таблица 5.2.

Схемы применения фибринолитических препаратов в лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST

Препарат	Схема введения
Стрептокиназа	Внутривенная инфузия 1,5 млн МЕ за 30-60 мин
Альтеплаза	Внутривенно болюс 15 мг, затем внутривенная инфузия 0,75 мг/кг (но не более 50 мг) в течение 30 мин, затем внутривенная инфузия 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) в течение 60 мин.
Тенектеплаза	Внутривенно болюс: 30 мг при массе <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг, 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при массе тела > 90 кг. Пациентам старше 75 лет рекомендуются половинные дозы.
Пуролаза	Внутривенно болюс 2 000 000 МЕ, затем внутривенная инфузия 6 000 000 МЕ в течение 30-60 мин.

Частота смертельных исходов за 30 дней наблюдения в группе больных, которым вводилась альтеплаза, составила 6,3%, в группе больных, получавших лечение стрептокиназой в комбинации с подкожным введением НФГ - 7,2% ($p = 0,007$), и в группе больных, получавших лечение стрептокиназой в комбинации с внутривенным введением НФГ - 7,4% ($p = 0,003$). По частоте внутричерепных кровоизлияний группа альтеплазы не отличалась от группы стрептокиназы в сочетании внутривенным введением НФГ (0,7% и 0,6% соответственно, $p = 0,22$), но в группе стрептокиназы в сочетании с подкожным введением НФГ это осложнение возникало достоверно реже (0,5%, $p = 0,02$). У больных, получивших ТЛТ альтеплазой, лучше оказался и долгосрочный прогноз: через один год после развития ИМ частота смертельных исходов в этой группе составила 9,1%, а в группах больных, которым вводилась стрептокиназа в сочетании с подкожным и внутривенным введением НФГ - по 10,1% ($p < 0,011$ и $p < 0,009$ соответственно) [50]. Анализ ангиографических данных исследования GUSTO-1 показал, что применение альтеплазы обеспечивало более быстрое растворение тромба: через 90 мин от начала инфузии реканализация инфаркт-ответственной коронарной артерии наблюдалась у 81,3% пациентов, которым вводилась альтеплаза, и у 59,0% больных, которым вводилась стрептокиназа ($p = 0,0001$) [51].

Основным недостатком альтеплазы является сложный режим дозирования: фиксированная доза вначале вводится болюсом, затем проводится двухэтапная инфузия индивидуально рассчитанной дозы препарата в течение 1,5 ч. Тенектеплаза вводится однократно болюсом, что делает этот препарат предпочтительным для применения на догоспитальном этапе лечения больных ИМ. Индивидуальная доза определяется в зависимости от веса больного, увеличиваясь ступенчато по 5 мг на каждые 10 кг массы тела. Сравнение эффективности ТЛТ с применением тенектеплазы и альтепплазы, которое проводилось в исследовании ASSENT-2, показало, что удобство применения является не единственным преимуществом тенектеплазы [52]. В это исследование были включены 16 949 больных ИМ, которым в первые 6 ч заболевания в дополнение к терапии АСК и НФГ вводились либо тенектеплаза болюсом в дозе 0,5 мг/кг, либо альтеплаза по ускоренной схеме. Случаи смерти за 30 дней наблюдения регистрировались у больных сравниваемых групп с одинаковой частотой: 6,18% в группе тенектеплазы и 6,15% в группе альтеплазы. Не было

различий и по частоте внутричерепных кровоизлияний: 0,93% в группе тенектеплазы и 0,94% в группе альтеплазы, но после введения тенектеплазы реже регистрировались внечерепные кровотечения (26.43% против 28,95%, p = 0,0003) и реже возникала потребность в гемотрансфузиях (4.25% против 5,49%, p = 0,0002). Таким образом, в сравнении с альтеплазой тенектеплаза продемонстрировала равную эффективность при большей безопасности.

ТЛТ позволяет устранить тромботическую окклюзию, но не стеноз коронарной артерии. В связи с этим после окончания действия фибринолитиков сохраняется высокий риск ретромбоза пораженного сосуда. Как уменьшить вероятность повторного формирования тромба? Очевидно, что повышение эффективности реперфузионной терапии может быть достигнуто путем продолжительного воздействия на гемостаз. Однако при этом неизбежно должен возрасти и риск кровотечений. Анализу эффективности и безопасности сочетанного применения фибринолитиков с антитромбоцитарными лекарственными средствами и антикоагулянтами были посвящены многочисленные исследования.

В исследовании ISIS-2 (17 187 пациентов) было показано, что применение стрептокиназы в комбинации с АСК, несущественно увеличивая риск больших кровотечений, значительно сильнее уменьшает риск сосудистой смерти и смерти от всех причин по сравнению с применением каждого из этих препаратов по отдельности [53]. Анализ большого клинического материала в программе COMMIT (45 852 больных) позволил прийти к выводу о том, что у больных, получивших ТЛТ, добавление к АСК клопидогрела обеспечивает дополнительное снижение риска смерти и рецидивов ИМ на этапе стационарного лечения без увеличения риска кровотечений [54]. Результаты исследования GUSTO-1 показали, что применение НФГ в сочетании с альтеплазой, не оказывая существенного влияния на процесс лизиса тромба, повышает эффективность ТЛТ, стабилизируя реканализацию инфаркт-ответственной коронарной артерии [51]. В последующем был выполнен ряд исследований, в которых сравнивались эффекты различных антикоагулянтов у больных ИМ с подъемом сегмента ST, получивших ТЛТ. В исследовании ASSENT-3 [55] было показано, что применение стандартной дозы тенектеплазы с эноксапарином и половинной дозы тенектеплазы с НФГ и абциксимабом позволяет получить лучшие результаты лечения, чем применение

стандартной дозой тенектеплазы и НФГ. Суммарная частота смерти, реинфаркта и рефрактерной ишемии за 30 дней наблюдения в группах пациентов, которых лечили с применением указанных комбинаций, составила соответственно 11,4%, 11,1% и 15,4% ($p < 0,0002$). В крупном исследовании ExTRACT-TIMI 25 (20 506 больных) [56] было показано, что применение эноксапарина по сравнению с НФГ обеспечивает в течение первых 30 суток заболевания достоверное снижение риска смерти или рецидива нефатального ИМ (9,9% против 12,0%, $p < 0,001$) и комбинированного критерия оценки, включающего смерть, нефатальный ИМ и экстренную реваскуляризацию (11,7% против 14,5%, $p < 0,001$). Различие между сравниваемыми группами больных по частоте развития нефатального ИМ также было статистически значимым (3,0% против 4,5%, $p < 0,001$). Вместе с тем риск больших кровотечений у пациентов, получавших эноксапарин, был выше, чем у больных, которым вводился НФГ (2,1% против 1,4%, $p < 0,001$). В цитировавшемся выше исследовании OASIS-6 [28] было продемонстрировано преимущество фондапаринукса перед НФГ у пациентов, получивших ТЛТ стрептокиназой.

Эксперты Европейского общества кардиологов [21] рекомендуют проведение ТЛТ в случаях, когда первичное ЧКВ не может быть выполнено в оптимальные сроки, и как можно раньше после установки диагноза ИМ с подъемом сегмента ST, желательно на догоспитальном этапе медицинской помощи (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Предпочтительно применение фибринспецифичных препаратов (класс рекомендаций I, уровень доказанности В). Пациентам старше 75 лет рекомендуется половинная доза тенектеплазы (класс рекомендаций IIа, уровень доказанности В). В сочетании с ТЛТ рекомендуется применение АСК (класс рекомендаций I, уровень доказанности В), а дополнительно к АСК - назначение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Рекомендуемая продолжительность ДААТ - 12 месяцев (класс рекомендаций I, уровень доказанности С). Применение антикоагулянтов в сочетании с ТЛТ показано на стационарном этапе медицинской помощи до 8-х суток заболевания (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Рекомендуются следующие препараты: эноксапарин (предпочтителен по сравнению с НФГ) внутривенно, затем подкожно (класс рекомендаций I, уровень доказанности А); НФГ внутривенно болюсом (доза определяется с учетом массы тела пациента) с последующей ин-

фузией (класс рекомендаций I, уровень доказанности B); фондапаринукс (для пациентов, получивших ТЛТ стрептокиназой) внутривенно болюсом, затем подкожно (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

Литература

1. Banerjee A. Aspirin and Salicylates. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2002; 7(1):44-47.
2. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopiridine, in humans. Drug Metab Dispos 2007;35:1096-1104.
3. Gurbel P.A., Bilden K.P., Butler K. et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. Circulation 2009;120(25):2577-2585.
4. Bhatt D.L., Topol E.J. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. JAMA 2000;284(32):1549-1558.
5. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P. et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2012;366(15):1404-1413.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.. BMJ. 2002;324(7329):71-86.
7. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. N Engl J Med 2001;345(7):494-502.
8. Mehta S.B., Yusuf S., Peters R.J. 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(9281):527-533.
9. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352(12):1179-1189.
10. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA 2005;294(37):1224-1232.

11. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. et al. Dose comparasion of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010;263(16):930-942.
12. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabie C.H. et al., for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001-2015.
13. Гиляревский С.Р. Новая эра в применении антитромботических препаратов: клиническая эффективность и безопасность применения прямых ингибиторов тромбина и новых блокаторов рецепторов P2Y12. Сердце. 2010;9(1):3-13.
14. Roe M.T., Armstrong P.W., Fox K.A. et al. et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med 2012;367(4):1297-1309.
15. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.
16. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B. et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. Eur Heart J 2016;37(44):3335-3342.
17. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B. et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2016;2(1):5-12.
18. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D. et al. on behalf of the British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. Heart 2018;0:1-8. doi:10.1136/heartjni-2017-312366.
19. Varenhorst C., Jensevik K. Jernberg T. et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J 2014;35(15):969-78.
20. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. 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

the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37(3):267-315.
21. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М., 2014.
22. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 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;doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
23. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A. 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. J Am Coll Cardiol 2016;68(10):1082-1115.
24. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 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). Eur Heart J 2017; doi: 10 1093/eurheartj/ehx419.
25. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372(19):1791-1800.
26. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A. et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analisis. Eur Heart J 2007;28:2077-2086.
27. Silvain J., Beygui F., Barthelemy O. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e553.
28. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354(14):1464-1476.
29. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295(13):1519-1530.

30. Dangas G.D., Mehran R., Nikolsky E . et al. Effect of switching antithrombin agents for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the HORIZONS-SWITCH analysis. J Am Coll Cardiol 2011;57(23):2309-2316.
31. Ardissino D., Merlini P.A., Bauer K.A. et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. Blood 2003;102(8):2731-2735.
32. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002;347(13):969-974.
33. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
34. Wallentin L., Wilcox R.G., Weaver W.D. et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxisafter myocardial infarction: the ESTEEM randomized controlled trial. Lancet 2003;362(9386):789-797.
35. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011; 32(22):2781-2789.
36. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L. et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009;119(22):2877-2885.
37. Hess C.N., James S., Lopez R.D. et al. Apixaban Plus Mono versus Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes: Insights from the APPRAISE-2 Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;66(7):777-787.
38. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009;374(9683):29-38.
39. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2012;366(1):9-19.
40. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). J Am Coll Cardiol. 2013;61(18): 1853-1859.

41. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007;115(17):2344-2351.
42. Gibson C.M., Chakrabarti A.K., Mega J. et al. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):286-290.
43. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35(37):2541-2619.
44. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.M., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348(9030):771-775.
45. Berkovitz S.D., Granger C.B., Pieper K.S. et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded Coronary arteries (GUSTO) I Investigators. Circulation 1997;95(11):2508-2516.
46. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Investigators. N Engl J Med. 1997;337(16):1118-1123.
47. Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999;354(9180):716-722.
48. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. Lancet 1990;336(8707):71-75.
49. GUSTO Investigators.An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329(10):673-682.
50. Califf RM, White HD, van de Werf F, et al. One-Year Results From the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-1) Trial. GUSTO-1 Investigators. Circulation 1996:94(6):1233-1238.

51. GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993:329(22):1615-1622.
52. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Lancet 1999;354(9180):716-722.
53. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988; 2(8607):349-360.
54. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366(9497):1607-1621.
55. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358(9282):605-613.
56. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2006;354(14):1477-1488.

Тестовые вопросы

1. Какое из перечисленных утверждений Вы считаете справедливым в отношении дозы ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов, которая должна быть назначена пациенту с ОКС в комбинации с аспирином в 1-е сутки заболевания?

a) всем больным вне зависимости от стратегии лечения, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 300 мг, либо тикагрелор в дозе 90 мг, либо прасугрел в дозе 10 мг

b) всем больным вне зависимости от стратегии лечения, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 60 мг

c) больным, у которых планируется первичное ЧКВ, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 60 мг

d) больным, у которых не планируется первичное ЧКВ, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 60 мг

2. Оптимальная продолжительность ДААТ комбинацией аспирина и ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов после развития ОКС у пациентов без высокого риска кровотечения, подвергавшихся первичному ЧКВ, составляет:

a) 3 месяца

b) 6 месяцев

c) 12 месяцев

d) неопределенно долго

3. Оптимальная продолжительность ДААТ комбинацией аспирина и ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов после развития ОКС у пациентов без высокого риска кровотечения, не подвергавшихся первичному ЧКВ, составляет:

a) 3 месяца

b) 6 месяцев

c) 12 месяцев

d) неопределенно долго

4. Доза тикагрелора, которая может быть назначена в составе ДААТ спустя 12 месяцев после развития ОКС пациентам с очень высоким ишемическим риском, составляет:

a) 90 мг 2 раза в день

b) 60 мг 2 раза в день

c) 30 мг 2 раза в день

5. Выберите правильную рекомендацию по срокам отмены антиагрегантов у пациентов, нуждающихся в коронарном шунтировании

a) клопидогрел за 3 сут., прасугрел - за 5 сут., тикагрелор - за 7 сут. до операции

b) клопидогрел за 5 сут., прасугрел - за 7 сут., тикагрелор - за 3 сут. до операции

c) клопидогрел за 7 сут., прасугрел - за 3 сут., тикагрелор - за 5 сут. до операции

6. Укажите антикоагулянт, предпочтительный для рутинного применения при выборе ранней инвазивной стратегии лечения больных ИМ с подъемом сегмента ST

a) нефракционированный гепарин
b) эноксапарин
c) бивалирудин
d) фондапаринукс

7. Укажите антикоагулянт, не рекомендованный к применению при проведении первичного ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST

a) нефракционированный гепарин
b) эноксапарин
c) бивалирудин
d) фондапаринукс

8. Укажите антикоагулянт, предпочтительный для применения при первичном ЧКВ у больных ИМ с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией

a) эноксапарин
b) бивалирудин
c) фондапаринукс

9. Укажите прямой пероральный антикоагулянт, который может применяться для лечения больных с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения, перенесших ОКС, после завершения гепаринотерапии

a) ривароксабан
b) дабигатран
c) апиксабан

10. Укажите абсолютное противопоказание для тромболитической терапии у больных ИМ

a) транзиторное нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 месяцев
b) ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев
c) обострение язвенной болезни
d) прием пероральных антикоагулянтов
e) все перечисленное

ГЛАВА 6.

И.Е.Михайлова

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Список сокращений

ААТ - антиагрегантная терапия
АВК - антагонисты витамина К
АСК - ацетилсалициловая кислота
ВЛС - выделяющий лекарство стент
ГМС - голометаллический стент
ДААТ- двойная антиагрегантная терапия
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
ИПП - ингибиторы протонной помпы
КШ - коронарное шунтирование
МНО - международное нормализованное отношение
ОКС - острый коронарный синдром
ПАК - пероральные антикоагулянты
ППАК - прямые пероральные антикоагулянты
ТАТТ - тройная антитромботическая терапия
ТС - тромбоз стента
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

6.1. Антитромботическая терапия при консервативном лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Активация тромбоцитов не только играет ведущую роль в генезе острых атеротромботических осложнений, но и рассматривается как один из ведущих механизмов атерогенеза. В связи с этим лекарственные средства, подавляющие функциональную активность тромбоцитов, должны применяться у всех больных с установленным атеросклеротическим поражением артериального русла. У пациентов со стабильными формами атеросклероза прием антитромбоцитарных препаратов по сравнению с отсутствием терапии приводит

к достоверному снижению общей смертности и польза лечения существенно превосходит риск больших геморрагических осложнений [1]. Режим антиагрегантной терапии (ААТ) определяется клинической манифестацией сосудистой патологии и индивидуальными особенностями пациента.

Для подавления агрегации тромбоцитов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), без острых коронарных синдромов (ОКС) или чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в течение ближайшего года, могут использоваться ацетилсалициловая кислота (АСК) или ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов.

Улучшение прогноза больных хронической ИБС при лечении аспирином по сравнению с плацебо продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждено данными мета-анализов. Так, в исследовании SAPAT применение АСК у больных стабильной стенокардией в течение 50 месяцев приводило к достоверному снижению риска инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти на 34% по сравнению с плацебо, что соответствует редукции абсолютного риска на 1% в год. На фоне лечения аспирином наблюдалось также достоверное снижение риска любых фатальных и нефатальных сосудистых осложнений, в том числе инсультов, и уменьшение общей смертности [2]. Это же исследование подтвердило и безопасность длительного приема АСК, который ассоциировался со 118 предотвращенными сосудистыми осложнениями и 10 спровоцированными смертельными кровотечениями на 10 000 пациенто-лет. В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration [1] было продемонстрировано абсолютное снижение риска острых сердечно-сосудистых осложнений у больных стенокардией в течение 2-х лет антиагрегантного лечения на 20-25% по сравнению с плацебо, что в абсолютных цифрах соответствует предотвращению 10-20 нефатальных событий на 1 000 пациентов в год и несколько меньшему, но достоверному снижению частоты сосудистых смертей.

Близкая к АСК эффективность клопидогрела в предотвращении ишемических осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, ишемического инсульта) у пациентов со стабильными клиническими проявлениями атеросклероза была продемонстрирована в исследовании CAPRIE [3]. Дополнительный анализ показал, что у пациентов с ИБС, перенесших ранее ИМ, различий в эффективности двух антиагрегантов

не наблюдалось. Достоверно не различалась и общая частота всех серьезных побочных эффектов в группах лечения аспирином и клопидогрелом. Эффективность и безопасность более мощных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов прасугрела и тикагрелора не исследовались у пациентов с хроническими формами ИБС и вне лечения ОКС рутинное применение этих препаратов не рекомендуется [4]. Препаратом первого выбора для вторичной профилактики у пациентов со стабильным течением ИБС остается аспирин в дозах от 75 до 100 мг в сутки. Клопидогрел в дозе 75 мг в день рассматривается как альтернатива АСК при абсолютных противопоказаниях к ее применению [4].

Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) в составе АСК и клопидогрела у пациентов с хроническими формами атеросклероза, в том числе стабильным течением ИБС, не приводит к достоверному улучшению прогноза, но сопровождается увеличением числа геморрагических осложнений [5] и в связи с этим не рекомендуется.

Несколько иные результаты были получены при изучении эффективности комбинированного лечения аспирином и блокатором Ха фактора свертывания ривароксабаном у пациентов с атеросклерозом коронарных или периферических артерий. В исследовании COMPASS [6] у пациентов с ИБС (90% больных) или атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза и АСК 100 мг в день по сравнению с монотерапией аспирином было отмечено уменьшение общей частоты ишемических осложнений (сердечно-сосудистых смертей, инсультов, ИМ) на 24% и снижение смертности от осложнений ИБС. Этот результат также достигался ценой увеличения числа больших кровотечений по сравнению с монотерапией АСК (3,1% и 1,9% соответственно, $p<0,001$) без значимого различия между группами по частоте интракраниальных или фатальных кровотечений. Уменьшения общей смертности при лечении ривароксабаном в комбинации с АСК не наблюдалось [6].

Если у пациентов с хронической ИБС (не переносивших ОКС и/или ЧКВ в течение ближайшего года) имеются дополнительные основания для длительного приема пероральных антикоагулянтов (ПАК), например, фибрилляция предсердий, искусственные механические клапаны сердца, внутрисердечные тромбы, венозные тромбоэмболические осложнения, рекомендуется назначение антикоагулянтов в режиме монотерапии, без

АСК и других антиагрегантов. При стабильном течении ИБС назначение двух препаратов, подавляющих свертываемость крови, не приносит дополнительной пользы в предотвращении ишемических осложнений, и риск такой терапии представляется неоправданно высоким [7, 8].

6.2. Антитромботическая терапия при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

Одновременное применение нескольких антитромботических препаратов с разными механизмами действия оправдано в ситуациях очень высокого риска ишемических осложнений, в частности, при вмешательствах на коронарных артериях. Состав и длительность такой терапии определяется клинической ситуацией (хронические или острые формы ИБС), видом вмешательства (ЧКВ или коронарное шунтирование - КШ), сроками выполнения операции (плановая или экстренная), а также характеристиками шунтов и стентов. С другой стороны, интенсивность и длительность антитромботического лечения зависят от риска геморрагических осложнений.

По данным современных клинических исследований и регистров, тромбозы стентов (ТС) регистрируются с частотой от 0,4 до 0,6% в год [9]. Самой частой манифестацией ТС является ИМ и смертность при этом достигает 20-40% [10]. Локальное внутрисосудистое тромбообразование во время и после ЧКВ развивается в основном вследствие механического повреждения сосудистой стенки с последующей активацией тромбоцитов и плазменных компонентов свертывающей системы крови. Имплантация стента усугубляет операционную травму, полимерное покрытие может индуцировать и поддерживать реакции гиперчувствительности и локальное воспаление, а при использовании выделяющих лекарства стентов (ВЛС) на стенку артерии воздействуют подавляющие эндотелизацию цитостатики, что сохраняет условия для формирования тромба в течение длительного времени [11].

Риск тромбообразования зависит не только от типа стента, но также от клинических особенностей пациента, анатомических характеристик оперированного сосуда и атеросклеротической бляшки, технических аспектов процедуры, активности тромбоцитарного и плазменного механизмов свертывания крови. Вероятность ТС больше при ЧКВ, выполненных в связи с ОКС, у пациентов с сахарным диабетом, нарушением функции

почек, систолической дисфункцией левого желудочка, при протяженных, кальцинированных, сложных и бифуркационных стенозах, узких коронарных артериях, многососудистом стентировании, диссекции стенки артерии [12]. Вероятность тромботических осложнений больше у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов и недостаточной чувствительностью к клопидогрелу.

В зависимости от времени развития выделяют ранние ТС (в первые 30 дней после вмешательства), в том числе острые (от 0 до 24 часов после процедуры) и подострые (от 24 часов до тридцатого дня), поздние (от 1 месяца до 1 года) и очень поздние (сверх 1 года после операции) [14]. Ранние ТС в большом числе случаев ассоциируются с недостаточной экспансией и неточным позиционированием стента, краевыми диссекциями артерии, тогда как отдаленные ТС преимущественно обусловлены хроническим воспалением и замедленной эпителизацией, а также формированием новых атеросклеротических локусов в стентированных сегментах коронарного русла [13]. Роль неоатерогенеза и нарушения целостности вновь образующейся атеросклеротической бляшки в тромбообразовании возрастает по мере увеличения времени от момента ЧКВ [12]. Способствуют формированию поздних тромбозов и механические причины, такие как недостаточное раскрытие и мальпозиция стента. После имплантации голометаллических стентов (ГМС) основную проблему представляют ранние ТС, тогда как использование ВЛС первого поколения сопряжено с более высоким риском очень поздних тромбозов. ВЛС новых генераций ассоциируются с минимальной частотой очень поздних ТС [14]. Риск ранних, поздних и очень поздних (до 24 месяцев после операции), тромбозов после установки зарегистрированных в настоящее время биорезорбируемых скаффолдов существенно выше, чем при имплантации стандартных ВЛС, особенно последних генераций [14].

Для подавления внутрисосудистого тромбообразования во время операции используется гепарин. Общепринятым режимом антикоагуляции при плановых ЧКВ остается введение нефракционированного гепарина внутривенно болюсом в дозе 70-100 Ед/кг. Использование эноксапарина представляется равно эффективным и несколько более безопасным по сравнению с нефракционированным гепарином. Бивалирудин в ходе плановых ЧКВ может применяться у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [15].

Стандартная антиагрегантная терапия при плановых ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС включает АСК в нагрузочной дозе 150-300 мг в сочетании с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 или 600 мг) непосредственно перед операцией. Необходимость использования нагрузочной дозы клопидогрела объясняется дозозависимым эффектом, отсроченным началом и вариабельностью действия препарата. Прием нагрузочной дозы клопидогрела перед плановыми ЧКВ рекомендуется только пациентам с известной анатомией коронарных артерий, когда уже принято решение о стентировании [8, 15]. В ситуациях крайне высокого риска периипроцедурного тромбоза быстрое, интенсивное и устойчивое, но кратковременное подавление агрегационной способности тромбоцитов может быть обеспечено прямыми антиагрегантами, в отличие от клопидогрела не нуждающимися в метаболических превращениях. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность и безопасность обратимого селективного ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов кангрелора при экстренных и плановых ЧКВ, а также блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов абциксимаба, эптифибатида и тирофибана в ходе интервенционного лечения пациентов с ОКС. Внедрение в практику нагрузочных доз пероральных ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ ограничило сферу применения перечисленных препаратов. В настоящее время введение кангрелора может рассматриваться у пациентов с высоким ишемическим риском в качестве терапии моста на время отмены пероральных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов перед хирургическими вмешательствами [8]. К введению ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов рекомендуется прибегать в жизнеугрожающих ситуациях, таких как интраоперационное тромбообразование, феномен slow flow, острый ТС [8, 15].

После планового стентирования коронарных артерий должна проводиться ДААТ в составе 75-100 мг аспирина и клопидогрела в дозе 75 мг в день [8, 15]. Применение тикагрелора или прасугрела после плановых ЧКВ рассматривается как исключение у пациентов с высоким риском ишемических осложнений (например, с большой суммой баллов по шкале SYNTAX, или после перенесенного ТС) и низким риском кровотечений [8]. Если эффективность клопидогрела вызывает сомнения, а тикагрелор и прасугрел не могут быть использованы, предлагается рассмотреть удвоение поддерживающей дозы клопидогрела, хотя веских аргументов в пользу такой стратегии и не получено [8]. Выбирать или

корректировать ААТ на основании определения остаточной активности тромбоцитов не рекомендуется [8], так как это не приводит к улучшению клинических результатов.

После плановых неосложненных ЧКВ в настоящее время полагается проводить ДААТ в течение 6 месяцев независимо от типа установленного стента [8, 15]. Длительность ДААТ может меняться в зависимости от технических аспектов выполненной операции, количества, локализации, характеристик прооперированных стенозов, а также от индивидуального риска тромботических и геморрагических осложнений и переносимости лечения. У пациентов с высоким геморрагическим риском возможно сокращение длительности ДААТ до 3 месяцев, а в случаях тяжелых или повторных кровотечений, настоятельной потребности в хирургическом вмешательстве или показаниях к приему ПАК и до 1 месяца [8]. Этот минимальный срок определяется тем, что риск внутрикоронарного тромбоза после имплантации любых стентов наиболее высок в первый месяц после операции и прогрессивно убывает с течением времени.

У пациентов с высоким тромбогенным потенциалом, например, при сахарном диабете, многососудистом стентировании, при повторных вмешательствах в случаях окклюзии венозного шунта или ТС рекомендуется проведение ДААТ не менее 12 месяцев, а возможно и более продолжительное время - до 30 месяцев [8, 15]. Многочисленные рандомизированные клинические исследования были проведены для определения оптимальной длительности ДААТ после коронарного стентирования. Одним из самых масштабных было исследование DAPT, в котором более чем в 60% случаев выполнялись плановые ЧКВ в связи с хронической ИБС. В этом исследовании ДААТ в течение 30 месяцев приводила к уменьшению суммарной частоты всех больших сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в том числе очень поздних ТС, по сравнению с 12 месяцами лечения [16]. Следует отметить, что в подгруппе пациентов, перенесших плановые ЧКВ, снижение риска событий комбинированной «ишемической» первичной конечной точки не достигало статистической достоверности (4,4% в группе ДААТ против 5,3% в группе АСК+плацебо, ОР - 0,83, 95% ДИ - 0,68-1,02; p = 0,08) [17]. Польза более длительной ДААТ оказалась максимальной после имплантации ВЛС с паклитакселом или ГМС и минимальной после установки ВЛС с эверолимусом. У пациентов с ВЛС нового поколения продление ДААТ не сопровождалось значимым сокращением частоты ТС [18].

Веским аргументом в пользу пролонгации ДААТ служит необходимость профилактики сосудистых катастроф, обусловленных тромбозом вне целевого сегмента коронарного русла, которые составляют более половины острых сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки после ЧКВ. Однако, хотя длительная ДААТ после плановых ЧКВ и приводит к уменьшению частоты очень поздних ТС и спонтанных ИМ, это не сопровождается улучшением выживаемости [17, 18], а по некоторым данным, ассоциируется даже с увеличением общей смертности и смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами [19], что объясняется увеличением числа больших кровотечений на фоне длительного интенсивного подавления свертываемости крови.

В настоящее время продление ДААТ после плановых ЧКВ может обсуждаться только для пациентов, без геморрагических осложнений перенесших рекомендованный период лечения аспирином и клопидогрелом, имеющих высокий риск тромботических событий и низкий геморрагический риск [8, 15]. Для уточнения индивидуального риска ишемических осложнений (после прекращения ДААТ), геморрагических осложнений (на фоне ДААТ) и того, как эти риски могут быть модифицированы лечением, предложены валидизированные шкалы DAPT и PRECISE-DAPT [8]. Шкала DAPT позволяет выявить пациентов, у которых можно ожидать дополнительной пользы от увеличения длительности ДААТ сверх 1 года. Шкала PRECISE-DAPT представляет собой алгоритм оценки риска кровотечений у пациентов, получающих ДААТ, после выписки из стационара. Надо отметить, что режим антитромбоцитарной терапии, выбранный во время ЧКВ или сразу после операции, может корректироваться в ходе дальнейшего наблюдения. После завершения установленного срока ДААТ рекомендуется длительный (пожизненный) прием одного антиагреганта, как правило, аспирина [8, 15]. В схематичном виде варианты антитромботической терапии во время и после плановых ЧКВ представлены на рис. 6.1 (модифицировано из [8, 15]).

6.3. Антиагрегантная терапия при плановых операциях коронарного шунтирования

Пациенты, направляемые на плановые операции КШ, как правило, уже принимают тот или иной антитромботический препарат. Подавление агрегации тромбоцитов в предоперационном периоде снижает риск

окклюзии шунтов и любых ишемических осложнений в ранние сроки после КШ, но увеличивает операционную кровопотерю, потребность в гемотрансфузиях, введении гемостатиков и повторных хирургических вмешательствах [15]. Считается, что прием аспирина в течение 5-7 дней до КШ уменьшает периоперационную летальность без значимого увеличения риска кровотечений и гемотрансфузий, а также способствует снижению частоты поздних ИМ и повторных реваскуляризаций. Поэтому отмена АСК в предоперационном периоде не считается необходимой [15, 20]. Прекращение приема аспирина за 3 дня до операции может рассматриваться у пациентов с очень высоким геморрагическим риском или при отказе от переливания крови [20]. Однако в общей практике лечение АСК обычно прерывается за несколько дней перед КШ. По данным проспективного многоцентрового наблюдательного исследования E-CABG, опубликованным в 2018 году, в пределах 7 дней до операции аспирин отменялся у 88,4% пациентов [21]. Возобновление приема АСК в дозе 75-160 мг в день рекомендуется в интервале от 6 до 24 часов после операции при условии надежного гемостаза [15, 20]. Раннее возобновление приема аспирина уменьшает риск закрытия венозных шунтов в ближайшие сроки и до 1 года после операции, но не влияет на отдаленные результаты КШ, так как поздние окклюзии обусловлены преимущественно гиперплазией интимы и атеросклерозом шунтов. Данные о влиянии АСК на проходимость артериальных шунтов отсутствуют. Если аспирин противопоказан, после достижения устойчивого гемостаза рекомендуется нагрузочная (300 мг) доза клопидогрела с продолжением лечения в обычной поддерживающей дозе [15, 20].

У пациентов, получающих ДААТ в связи с перенесенными недавно ОКС или ЧКВ, для снижения риска тяжелых кровотечений и потребности в гемотрансфузиях перед КШ требуется отмена ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$ [8, 15]. За какое время до операции необходимо прекратить прием ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов, точно не установлено. Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют отмену клопидогрела не менее чем за 5 дней, прасугрела не менее, чем за 7 дней и тикагрелора не менее, чем за 3 дня до операции [8, 20]. Это положение применимо к стабильным пациентам с низким тромботическим риском, без ИМ и ЧКВ в ближайшие несколько месяцев. Более короткий предоперационный перерыв в терапии ингибиторами $P2Y_{12}$

рецепторов сопряжен с существенным увеличением частоты геморрагических осложнений с массивной кровопотерей [21]. Для оценки риска периоперационного кровотечения предложено множество шкал (WILLBLEED, CRUSADE, Papworth, TRUST, TRACK, CathPCI), однако унифицированных алгоритмов для определения геморрагического и тромботического рисков и выбора оптимальных сроков отмены ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов в связи с КШ не разработано. Экспертным сообществом в настоящее время предлагается использовать шкалы GRACE и CRUSADE [20]. Прерывание ДААТ в течение первого месяца после ОКС или ЧКВ не рекомендуется. На основании данных исследований и ограниченного клинического опыта на время предоперационного перерыва в ДААТ у пациентов с очень высоким риском внутрикоронарного тромбоза может обсуждаться применение «моста» с введением антиагрегантов короткого действия: антагонистов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тирофибана и эптифибатида или кангрелора [8]. Этот маневр позволяет отменить пероральный ингибитор $P2Y_{12}$ рецепторов без увеличения риска ишемических событий и кровотечений. Следует отметить, что использование в данной ситуации гепарина малоэффективно. Для уточнения (и возможного сокращения) необходимой длительности предоперационного перерыва в ДААТ может быть рассмотрена лабораторная оценка остаточной активности тромбоцитов [8]. Единых показателей агрегации, указывающих на возможность безопасного выполнения КШ, не установлено, но предполагается, что гемостаз может быть обеспечен при сохранении 20-40% остаточной тромбоцитарной активности [20].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать, что у пациентов, перенесших ОКС, польза ДААТ не зависит от метода реваскуляризации и сопоставима после ЧКВ и КШ. Исходя из этого, после КШ, выполненного в течение первого года после ОКС и/или ЧКВ, рекомендуется так быстро, как возможно, вернуться к ДААТ, проводившейся до операции. У гемодинамически стабильных пациентов без признаков кровотечения считается допустимым возобновление приема ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов в дополнение к АСК через 24-96 часов после КШ [8, 15, 20].

У пациентов со стабильной ИБС лечение двумя антиагрегантами после КШ не приводит к улучшению выживаемости и в настоящее вре-

мя не одобряется [8,15]. В отдаленные сроки после операции терапия одним антиагрегантом (обычно АСК) продолжается как обязательная составляющая вторичной профилактики атеротромботических осложнений [8]. Схема проведения антитромботической терапии при плановых операциях КШ у пациентов со стабильной ИБС приведена на рис. 6.2 (модифицировано из [8, 15]).

6.4. Оценка риска и профилактика кровотечений на фоне антитромботической терапии, возобновление лечения после кровотечений

Прием любого препарата, подавляющего свертываемость крови, неизбежно приводит к увеличению вероятности кровотечения. Наблюдательные исследования свидетельствуют о более высоком риске геморрагических осложнений в общей популяции по сравнению с данными клинических исследований. Любое кровотечение у пациента с ИБС прогностически неблагоприятно, так как приводит к гипоксии, изменениям реологических свойств крови, активации свертывающей системы, а также перерыву или изменениям в антитромботической терапии и введению гемостатиков. Эти факторы способствуют увеличению риска осложнений, вызванных ишемией миокарда и внутрикоронарным тромбообразованием, не только в ближайшее время, но и в отдаленные сроки после кровотечения.

Частота больших кровотечений на фоне приема АСК не превышает 0,1% в год [22]. Известно, что геморрагический риск при лечении аспирином опосредован подавлением зависимой от тромбоксана A_2 функциональной активности тромбоцитов, а увеличение частоты кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) связано также с дозозависимым угнетением синтеза цитопротективного простагландина E_2. Независимыми факторами риска кровотечений являются также пожилой возраст, заболевания ЖКТ и сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Для уменьшения риска гастро-интестинальных осложнений при длительном лечении аспирином используются минимальные (75-100 мг) дозы и специальные (кишечно-растворимые или забуференные) лекарственные формы препарата. Лечение клопидогрелом сопряжено с меньшим (по сравнению с аспирином) риском больших кровотечений, прежде всего, желудочно-кишечных и внут-

ричерепных геморрагий (0,53% и 0,39%, соответственно), в том числе смертельных [3].

На фоне совместного приема аспирина и клопидогрела по сравнению с монотерапией любым из препаратов вероятность кровотечений возрастает [5, 23]. Использование в составе ДААТ прасугрела [24] и тикагрелора [25] сопряжено с большим риском спонтанных кровотечений по сравнению с комбинацией АСК и клопидогрела.

К еще большей частоте кровотечений приводит лечение клопидогрелом, АСК или обоими антиагрегантами в сочетании с варфарином [26]. Прямые пероральные антикоагулянты (ППАК) в комбинации с одним или двумя антиагрегантами представляются более безопасными, чем антагонисты витамина К (АВК) в составе двойной и тройной антитромботической терапии (ТАТТ) [27].

Факторы риска геморрагических и ишемических осложнений в большой мере совпадают, и вероятность кровотечений возрастает не только по мере интенсификации антитромботического лечения, но и при увеличении общего кардиоваскулярного риска. Кроме того, к увеличению геморрагического риска могут приводить сопутствующие заболевания (например, эрозивно-язвенное поражение слизистой ЖКТ, нарушения функции печени или почек, болезни крови, злокачественные новообразования), склонность к падениям и травмам, хронические интоксикации и сопутствующая терапия.

Для оценки вероятности больших кровотечений на фоне антитромботического лечения у стабильных амбулаторных пациентов одним из первых был предложен алгоритм, основанный на данных регистра REACH [28]. Независимыми факторами, определяющими геморрагический риск, оказались старший возраст, атеросклероз периферических артерий, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, лечение одним или двумя антиагрегантами или антиагрегантом и антикоагулянтом.

Большая часть алгоритмов для прогнозирования кровотечений на фоне ДААТ разрабатывалась для периода стационарного лечения и ближайшего времени после выписки из стационара, поэтому их не вполне корректно применять для оценки риска длительной терапии [29]. Наиболее универсальными и приемлемыми для оценки соотношения ишемического и геморрагического рисков у пациентов после плановых ЧКВ

признаются шкалы DAPT и PRECISE DAPT. Шкала DAPT разработана для оценки целесообразности длительной терапии антиагрегантами в момент начала лечения. В качестве независимых прогностических факторов рассматриваются возраст, сердечная недостаточность / низкая фракция выброса левого желудочка, стентирование венозного шунта, использование стента с паклитакселом или диаметр стента менее 3 мм, ИМ в качестве повода к ЧКВ и перенесенные ранее ИМ или ЧКВ, сахарный диабет, статус курения. Сумма баллов по шкале DAPT может быть в диапазоне от -2 до 10. Сумма баллов ≥2 соответствует высокому риску атеротромботических осложнений и позволяет выделить пациентов, у которых польза продленной до 30 месяцев ДАТТ (уменьшение частоты ИМ и/или ТС, всех коронарных и цереброваскулярных осложнений) оправдывает умеренное увеличение геморрагического риска. Напротив, у пациентов с низким тромботическим риском (<2 баллов по шкале DAPT) при пролонгации ДААТ не наблюдалось уменьшения частоты ишемических осложнений, тогда как вероятность средней тяжести и тяжелых кровотечений возрастала существенно. При низком риске (<2 баллов по шкале DAPT) рекомендуется стандартная продолжительность ДААТ [30].

Шкала PRECISE DAPT была разработана для оценки риска кровотечений на фоне ДААТ после выписки из стационара и позволяет оценить целесообразность продления ДААТ сверх установленного срока. Модель включает 5 критериев (возраст, клиренс креатинина, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов в периферической крови, указания на перенесенные ранее спонтанные кровотечения) и применима к пациентам, перенесшим плановые или экстренные ЧКВ [31]. При высоком геморрагическом риске (≥25 баллов по шкале PRECISE-DAPT), ДААТ долее 12 месяцев не приводила к дополнительному снижению риска ишемических осложнений, но сопровождалась значительным увеличением числа кровотечений. Напротив, у пациентов без повышенного геморрагического риска (<25 баллов по шкале PRECISE-DAPT) на фоне продленной ДААТ наблюдалось значимое снижение числа ишемических осложнений (ИМ, ТС, инсульт, реваскуляризация целевого сосуда) без увеличения риска кровотечений.

Указанные шкалы не позволяют оценить дополнительный геморрагический риск, обусловленный одновременным приемом ДААТ и ПАК. В данной ситуации предпочтительной для клинического использования остается шкала HAS-BLED, которая позволяет достаточно точно оценить

опасность кровотечения и валидизирована у пациентов с ИБС, подвергнутых стентированию коронарных артерий [32]. Высокий геморрагический риск (3 и более балла по шкале HAS-BLED) не означает обязательного отказа от ТАТТ, но требует повышенной осторожности, назначения минимально возможных доз препаратов и сокращения сроков комбинированного лечения. Если в составе двойной или тройной антитромботической терапии используется варфарин, международное нормализованное отношение (МНО) целесообразно поддерживать у нижней границы рекомендованного интервала, и время в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65-70%. ППАК следует назначать в минимальных дозах, для которых доказана эффективность в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. В составе тройной терапии дабигатран рекомендуется применять в дозе 110 мг 2 раза в день. В случаях высокого риска кровотечения доза 110 мг 2 раза в день может быть рассмотрена и при проведении двойной терапии. Ривароксабан в составе тройной и двойной антитромботической терапии может применяться в редуцированной дозе 15 мг в день. Апиксабан рекомендуется назначать в стандартном режиме (5 мг 2 раза в день), если нет других причин для снижения дозы [27].

Геморрагический риск не является статичным, поэтому в ходе наблюдения необходимы регулярное обследование, выявление и коррекция устранимых причин кровотечений и повторная оценка рисков с использованием формализованных шкал. Высокий и не поддающийся коррекции геморрагический риск может быть поводом для более раннего пересмотра состава и выбора менее агрессивного варианта антитромботической терапии. Для уменьшения опасности кровотечений из верхних отделов ЖКТ в период ДААТ или комбинированной терапии с применением антикоагулянтов рекомендуется рутинное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Перед любыми плановыми операциями или инвазивными диагностическими процедурами, сопряженными с умеренным или высоким риском кровотечения, необходима отмена ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов и ПАК и возобновление лечения после достижения устойчивого гемостаза. При выполнении коронароангиографии и стентирования у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию, предпочтителен лучевой доступ для уменьшения риска кровотечений из места доступа [7, 8, 15].

Решение о прекращении, коррекции или продолжении антитромботической терапии после кровотечения зависит от показаний к ее назначению и общего ишемического риска, локализации и тяжести кровотечения, вероятности его рецидива. В случаях легких кровотечений, не представляющих опасности и не требующих медицинского вмешательства, а также после спровоцированных кровотечений (например, при травмах) изменения терапии, как правило, не требуется. Однако нельзя забывать, что даже легкое кровотечение является независимым предиктором повторных геморрагий, поэтому необходим поиск и, по возможности, устранение причин повышенной кровоточивости. При кровотечениях, не сопровождающихся значительным падением гемоглобина, но требующих медицинской помощи, после их купирования можно продолжить ДААТ, но рассмотреть сокращение ее сроков, особенно в случае рецидива. Может обсуждаться также изменение состава терапии (например, замена АСК на клопидогрел у пациента с эрозиями слизистой желудка, замена тикагрелора или прасугрела на клопидогрел в составе ДААТ при рецидивирующих или тяжелых кровотечениях). В случаях кровотечения на фоне ТАТТ может обсуждаться сокращение ее длительности и переход к лечению ПАК в комбинации с клопидогрелом [8].

Даже кратковременное прерывание антитромботической терапии у пациентов с ИБС сопряжено с увеличением риска ишемических осложнений [33]. Поэтому даже в случае серьезного кровотечения, если оно не сопровождается нарушениями гемодинамики, желательно продолжить лечение одним антиагрегантом, предпочтительно ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов (особенно у пациентов с ОКС и/или ЧКВ менее 30 дней назад), и возобновить ДААТ, когда это станет безопасным. При высоком геморрагическом риске, а также после состоявшегося большого кровотечения или рецидивирующих кровотечениях на фоне приема АСК в комбинации с тикагрелором или прасугрелом возможна так называемая де-эскалация терапии с заменой более мощных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов на клопидогрел [8]. Переход от лечения тикагрелором или прасугрелом к клопидогрелу проводится по определенным правилам. В ранней фазе (не более 30 дней) после ОКС и/или ЧКВ смена ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов в большинстве случаев должна осуществляться через прием нагрузочной дозы нового препарата. Нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг) полага-

ется принять через 24 часа после последней дозы прежнего ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов. Исключение составляет маневр де-эскалации терапии из-за кровотечения или подозрения на кровотечение, когда может рассматриваться прием поддерживающей дозы клопидогрела (75 мг) через 24 часа после последней дозы прасугрела или тикагрелора [34]. Если в связи с кровотечением перерыв в лечении ингибиторами $P2Y_{12}$ рецепторов продолжался 5 дней и более, и принято решение о продолжении лечения клопидогрелом, возможно использовать нагрузочную дозу 300 мг. Схема перехода от одного ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов к другому представлена на рис. 6.3 (из [34], с изменениями).

В случаях тяжелого кровотечения, сопровождающегося массивной кровопотерей, или очень высокого и неустранимого геморрагического риска может быть принято решение о прекращении ДААТ. Если кровотечение продолжается на фоне мер, направленных на его остановку, может потребоваться временное прекращение всей антитромботической терапии. При возобновлении ДААТ после перенесенного тяжелого кровотечения целесообразно сократить ее длительность и рассмотреть переход к менее активному ингибитору $P2Y_{12}$ рецепторов. Если возобновляется монотерапия, предпочтительно назначение ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов (особенно после кровотечений из верхних отделов ЖКТ, а также в ранние сроки после ОКС / ЧКВ или при консервативном лечении ОКС).

В случаях развития тяжелого кровотечения, приводящего к нестабильной гемодинамике или представляющего непосредственную угрозу жизни, любое антитромботическое лечение должно быть немедленно прекращено. После достижения гемостаза, коррекции кровопотери и устранения факторов, приведших к кровотечению, как правило, может рассматриваться продолжение монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов. У пациентов с высоким риском повторных кровотечений в режиме монотерапии в качестве препарата выбора рассматривается клопидогрел [8, 34].

Если тяжелое кровотечение возникло в период ТАТТ, в большинстве случаев предлагается прервать лечение ПАК до достижения гемостаза и возобновить терапию в пределах 1 недели. После остановки кровотечения и восполнения кровопотери возможен переход к двойной терапии, предпочтительно ПАК и клопидогрелом, особенно если после ОКС и/или стентирования прошло менее 1 месяца.

Таблица 6.1.

Тактика при нетяжелых кровотечениях во время ДААТ или ТАТТ

Легкое кровотечение: любое кровотечение, не требующее медицинского вмешательства или обследования. Кожные экхимозы, спонтанно купирующееся носовое кровотечение, минимальные конъюнктивальные кровоизлияния.		
ДААТ	ПАК	Общие меры
Продолжить ДААТ.	Рассмотреть продолжение приема ПАК или пропуск 1 последующей дозы.	Успокоить пациента. Обсудить с пациентом возможные меры профилактики. Напомнить о необходимость соблюдать режим лечения.
Нетяжелое кровотечение: любое, требующее медицинского вмешательства без госпитализации. Спонтанно не купирующееся носовое кровотечение, средние конъюнктивальные кровоизлияния, кровотечение из мочеполовых путей, из верхнего / нижнего отдела ЖКТ без значительной потери крови, легкое кровохарканье.		
Продолжить ДААТ. Рассмотреть сокращение сроков ДААТ или переход к менее сильному ингибитору $P2Y_{12}$ рецепторов (клопидогрелу), особенно при рецидиве кровотечения.	В случае ТАТТ рассмотреть переход к ДАТТ, предпочтительно - клопидогрел + ПАК.	Выявить и по возможности устранить сопутствующие заболевания, связанные с кровоточивостью (язвы ЖКТ, геморроидальные узлы, новообразования). Назначить ИПП, если их не было. Обсудить с пациентом важность приверженности терапии.

Таблица 6.2.

Тактика при кровотечениях средней тяжести во время ДААТ или ТАТТ

Кровотечение средней тяжести: падение гемоглобина >30 г/л и/или госпитализация. Гемодинамика стабильна, нет быстрого развития. Кровотечение из мочеполовых путей, легочное, из верхнего/нижнего отдела ЖКТ со значительной кровопотерей или требующее гемотрансфузии.		
ДААТ	ПАК	Общие меры
Продолжить монотерапию, предпочтительно ингибитор $P2Y_{12}$ рецепторов (особенно при кровотечении из верхних отделов ЖКТ), возобновить ДААТ, когда это станет безопасным. Рассмотреть сокращение сроков ДААТ или переход к менее сильному ингибитору $P2Y_{12}$ рецепторов, особенно при рецидиве	Рассмотреть отмену ПАК или введение антидотов до прекращения кровотечения, за исключением случаев очень высокого тромботического риска. Возобновить лечение ПАК в пределах 1 недели , если есть показания. Для АВК - МНО 2,0-2,5, если нет специальных показаний (механические клапаны, внутрисердечные устройства). Минимальные эффективные дозы ППАК. При ТАТТ рассмотреть переход к ДАТТ, предпочтительно ПАК+клопидогрель. При ДАТТ рассмотреть отмену антиагреганта	Рассмотреть в/в ИПП при кровотечении из верхних отделов ЖКТ. Выявить и по возможности устранить сопутствующие заболевания, связанные с кровоточивостью (язвы ЖКТ, геморроидальные узлы, новообразования). Назначить ИПП, если их не было. Обсудить с пациентом важность приверженности терапии.

Таблица 6.3.

Тактика при тяжелых кровотечениях во время ДААТ или ТАТТ

Тяжелое кровотечение. Требует госпитализации, сопровождается массивной кровопотерей (падение гемоглобина >50 г/л). Гемодинамика стабильна, нет быстрого развития. Массивное кровотечение из мочеполовых путей, легочное или из верхнего / нижнего отдела ЖКТ.		
ДААТ	ПАК	Общие меры
Рассмотреть прекращение ДААТ и продолжение монотерапии, предпочтительно ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов*. Если кровотечение продолжается на фоне лечения или лечение невозможно, рассмотреть прекращение всей АТТ. После остановки кровотечения оценить потребность в ДААТ или монотерапии, предпочтительно ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов*. Если возобновлена ДААТ, рассмотреть сокращение сроков ДААТ или переход к менее сильному ингибитору $P2Y_{12}$ рецепторов, особенно при рецидиве.	Рассмотреть отмену ПАК и введение антидотов до прекращения кровотечения, за исключением случаев очень высокого тромботического риска**. Возобновить лечение в пределах 1 недели, если есть показания. Для АВК - МНО 2,0-2,5, если нет специальных показаний (механические клапаны, вспомогательный ЛЖ). Минимальные эффективные дозы ППАК. При ТАТТ рассмотреть переход к ДАТТ (ПАК+клопидогрель). При ДАТТ рассмотреть отмену антиагреганта (если это представляется безопасным).	Рассмотреть в/в ИПП при кровотечении из верхних отделов ЖКТ. Трансфузия эритроцитарной массы при Hb < 70-80 г/л. Рассмотреть переливание тромбоцитов. Ургентная хирургическая или эндоскопическая остановка кровотечения, если возможно.

где, * - особенно при кровотечении из верхних отделов ЖКТ, ** - искусственный клапан в митральной позиции, вспомогательный левый желудочек

Таблица 6.4.

Тактика при жизнеугрожающих кровотечениях во время ДААТ или ТАТТ

Жизнеугрожающее кровотечение. Любое тяжелое активное кровотечение, представляющее непосредственную угрозу жизни. Легочное или из верхнего/нижнего отдела ЖКТ, активное внутричерепное, спинальное, внутриглазное кровотечение, или любое, приводящее к нестабильной гемодинамике		
ДААТ	ПАК	Общие меры
Немедленно прекратить любое антитромботическое лечение. После остановки кровотечения повторно оценить потребность в ДААТ или монотерапии, предпочтительно ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов (особенно при кровотечении из верхних отделов ЖКТ).	Отменить ПАК и ввести антидот.	Восполнение ОЦК при гипотензии. Рассмотреть в/в ИПП при кровотечении из ЖКТ. Рассмотреть трансфузию эритроцитарной массы независимо от гемоглобина. Переливание тромбоцитов. Ургентная хирургическая или эндоскопическая остановка кровотечения, если возможно.

Таблица 6.5.

Возможные меры при больших/жизнеугорожающих кровотечениях во время лечения ППАК

	Дабигатран	Ингибиторы Ха
Большое кровотечение без угрозы для жизни	Механическая компрессия. Эндоскопический / хирургический гемостаз. Восполнение объема циркулирующей крови. Свежезамороженная плазма. Восполнение эритроцитов. Восполнение тромбоцитов (при Тр< $60x10^9$/л). Транексамовая кислота. Поддержание диуреза.	
	Нормализация уровня факторов свертывания в плазме.	
	Нормальная ф-ция почек: через 12-24 час. КК 50-80 мл/мин : через 24-36 час. КК 30-50 мл/мин: через 36-48 час. КК <30 мл/мин: через ≥ 48 час, рассмотреть идаруцизумаб.	12-24 часа
Жизнеугрожающее кровотечение	Все перечисленное. Прямой антидот: идаруцизумаб 5 г в/в двумя дозами по 2,5 г в/в с перерывом не более 15 мин.	Все перечисленное. Прямой антидот: андексанет альфа болюс за 15-30 мин., затем инфузия - 2 часа. Последний прием ривароксабана >7 часов назад или апиксабан: болюс 400 мг, инфузия 480 мг по 4 мг/мин. Ривароксабан <7 час или неизвестно, эноксапарин, эдоксабан: 800 мг болюс, инфузия 960 мг по 8 мг/мин.
	КПК 50 Ед/кг (дополнительно 25 Ед/кг при необходимости) или активированный КПК 50 Ед/кг, максимально 200 Ед/кг/день	

где, КК - клиренс реатинина, КПК - концентрат протромбинового комплекса

В дальнейшем при лечении АВК необходимо поддерживать МНО на нижней границе рекомендованного диапазона, а при лечении ППАК использовать минимальные возможные дозы. При развитии большого кровотечения в период двойной терапии (ПАК плюс антиагрегант) может быть рассмотрено раннее (до 1 года) прекращение лечения антиагрегантом. У пациентов с фибрилляцией предсердий и низким риском инсульта (1 балл для мужчин и 2 балла для женщин по шкале CHA_2DS_2-VAS) после серьезного кровотечения на фоне тройной терапии также может рассматриваться проведение ДААТ (без ПАК) в течение 1 года после ОКС / ЧКВ [35]. Прекращение всей антитромботической терапии возможно лишь в исключительных ситуациях, когда рецидив кровотечения сопряжен с высоким риском для пациента, а причина кровотечения неустранима. Варианты коррекции антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии в зависимости от тяжести геморрагических осложнений представлены в табл. 6.1-6.5.

Антитромботическая терапия является неотъемлемой составляющей лечения пациентов с ИБС как при консервативной тактике, так и после операций реваскуляризации миокарда, и значимо влияет на ближайший и отдаленный прогноз пациентов. Состав и длительность терапии должны определяться индивидуально на основании объективной оценки рисков атеротромботических и геморрагических осложнений.

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
2. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris: The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992; 340 (8833): 1421-1425.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.

5. Bhatt D.L, Flather M.D, Hacke W., et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982-1988.
6. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease N Engl J Med 2017; 377:1319-1330.
7. 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.
8. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2017;0:1-48.
9. Tada T., Byrne R.A., Simunovic I., et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. JACC Cardiovasc Interv 2013; 6:1267-1274.
10. Schulz S., Schuster T., Mehilli J., et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. Eur Heart J 2009;30:2714 - 2721.
11. Joner M., Finn A.V., Farb A., et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol 2006;48:193-202.
12. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J 2015; 36:3320-3331.
13. Garcia-Garcia H.M., McFadden E. P., Farb A., et al on behalf of the Academic Research Consortium. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials. The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. Eur Heart J 2018; 0: 1-16, doi:10.1093/eurheartj/ehy223.
14. Byrne R.A, Serruys P.W., Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. Eur Heart J 2015; 36:2608-2620.
15. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization.The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) EHJ 2018; 00: 1-96 doi:10.1093/eurheartj/ehy394.

16. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., , 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.
17. Yeh R.W, Kereiakes D.J, Steg P.G, Windecker S, et al. for the DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2015;65:2211-2221.
18. Giustino G., Baber U., Sartori S., et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 2015;65:1298-1310.
19. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. Lancet 2015;385:2371-2382.
20. Sousa-Uva M., Storey R., Huber K., et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J 2014;35:1510-1514.
21. Biancari F., Mariscalco G., Gherli R. et al.Variation in preoperative antithrombotic strategy, severe bleeding, and use of blood products in coronary artery bypass grafting: results from the multicentre E-CABG registry. Eur Heart J - Quality of Care and Clinical Outcomes 2018; 4(4): 246-257.
22. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-1860.
23. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon T, et al. The concurrent use of antithrombotic therapies and the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2013; 109: 431-439.
24. Wiviott S.D, Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
25. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al.Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361: 1045-1057.
26. Lamberts M., Olsen B.J., Ruwald M.H., 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: 1185-1193.
27. Lip G.Y, Collet J.P, Haude M., et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: A joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace 2018 doi:10.1093/eurheartj/ehy396.
28. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G. et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis *Eur Heart J*, 2010; 31(10): 1257-1265.
29. Costa F., Tijssen J.G., Ariotti S., et al. Incremental value of the CRUSADE, ACUITY, and HAS-BLED risk scores for the prediction of hemorrhagic events after coronary stent implantation in patients undergoing long or short duration of dual antiplatelet therapy. J Am Heart Assoc 2015;4:e002524.
30. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J., et al, DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1year after percutaneous coronary intervention. JAMA 2016;315:1735-1749.
31. Costa F., van Klaveren D., James S., et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet 2017;389:1025-1034.
32. Smith J.G., Wieloch M., Koul S., et al. Triple antithrombotic therapy following an acute coronary syndrome: prevalence, outcomes and prognostic utility of the HAS-BLED score. EuroIntervention 2012;8:672-678.
33. Hamon M., Lemesle G., Tricot O., et al. Incidence, Source, Determinants, and Prognostic Impact of Major Bleeding in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease J Am Coll Cardiol. 2014;64(14):1430-1436.

34. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. Circulation. 2017;136:1955-1975 .
35. Steffel J., Verhamme P., T.S. Potpara et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. Europace (2018) 20, 1231-1242 doi:10.1093/europace/euy054.

Тестовые вопросы

1. Укажите необходимую длительность ТАТТ у пациента с фибрилляцией предсердий после планового коронарного стентирования.
   a) 1 месяц
   b) 3 месяца
   c) 6 месяцев
   d) необходимости в ТАТТ нет
2. Укажите, какую антиагрегантную терапию следует проводить сразу после коронарного шунтирования, если операция выполнена планово в течение первого года после ОКС.
   a) аспирин
   b) ДААТ : аспирин и клопидогрел
   c) возобновить ДААТ, которая проводилась до коронарного шунтирования
3. Укажите режим антиагрегантной терапии после плановой неосложненной операции коронарного шунтирования.
   a) аспирин
   b) аспирин+ клопидогрел 1-3 месяца после операции, затем аспирин
   c) аспирин+клопидогрел до 1 года после операции, затем аспирин
4. После остановки большого кровотечения, развившегося на фоне ДААТ в составе АСК + тикагрелор в первый месяц после ОКС и первичного ЧКВ, рекомендуется:
   a) возобновить ДААТ в прежнем составе (аспирин+тикагрелор)
   b) возобновить ДААТ в составе аспирин + прасугрел
   c) возобновить ДААТ в составе аспирин + клопидогрел
   d) продолжить монотерапию тикагрелором
   e) все варианты равно возможны
5. Какая антитромботическая терапия необходима пациенту с ИБС, ста-

бильной стенокардией и фибрилляцией предсердий?

a) аспирин
b) аспирин + клопидогрел
c) аспирин + пероральный антикоагулянт
d) пероральный антикоагулянт

6. Какая антитромботическая терапия необходима пациенту, 1,5 года назад перенесшему коронарное стентирование и имплантацию механического искусственного клапана сердца в митральную позицию?

a) АСК + варфарин
b) АСК + клопидогрел + варфарин
c) клопидогрел + любой пероральный антикоагулянт
d) варфарин
e) любой пероральный антикоагулянт

7. У пациента с фибрилляцией предсердий, принимающего 20 мг ривароксабана, диагностирована ИБС в варианте стабильной стенокардии. Какую антитромботическую терапию следует проводить в дальнейшем?

a) ривароксабан 20 мг + аспирин
b) заменить ривароксабан на варфарин
c) заменить ривароксабан на АСК + клопидогрел
d) ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день + аспирин
e) ничего не менять, продолжить ривароксабан 20 мг в день

8. Через какой срок после коронарного стентирования, выполненного у пациента со стабильной ИБС, возможно хирургическое вмешательство?

a) через 1 месяц
b) через 3 месяца
c) через 6 месяцев

9. За какое минимальное время до проведения плановой операции рекомендовано отменять ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$?

a) клопидогрел за 5 дней, тикагрелор и прасугрел за 7 дней
b) клопидогрел за 5 дней, прасугрел за 7 дней и тикагрелор за 3 дня
c) клопидогрел за 3 дня, тикагрелор за 5 дней и прасугрел за 7 дней

Глава 7.

Н.Б.Перепеч

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Список сокращений

АВК - антагонисты витамина К
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭ - венозная тромбоэмболия
КК - клиренс креатинина
КТ - компьютерная томография
КУЗИ - компрессионное ультразвуковое исследование
МНО - международное нормализованное отношение
НФГ - нефракционированный гепарин
ОКС - острый коронарный синдром
ОР - отношение рисков
ППАК - прямые пероральные антикоагулянты
ТГВ - тромбоз глубоких вен
ТЛТ - тромболитическая терапия
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
ЭхоКГ - эхокардиография

Клиническими вариантами синдрома венозной тромбоэмболии (ВТЭ) являются тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА в большинстве случаев возникает вследствие ТГВ и нередко становится первым его проявлением, т.к. венозный тромбоз часто протекает бессимптомно. Распространенность ВТЭ составляет 100-200 случаев на 100 000 населения в год, распространенность ТЭЛА варьирует в диапазоне от 50 до 150 случаев на 100 000 населения в год. В США ежегодно регистрируется более 900 000 случаев ТГВ и ТЭЛА, в 6 крупных странах Европы (Франция, Германия, Италия, Испания, Швеция, Великобритания) - более 750 000 случаев. [1, 2].

Каждый третий летальный исход, связанный с ВТЭ, проявляется внезапной смертью. Риск смерти у пациентов с ТЭЛА выше, чем у больных с ТГВ. Для ТЭЛА характерны разнообразие и неспецифичность кли-

нических проявлений, поэтому более чем в половине случаев смерти от ТЭЛА этот диагноз не устанавливается при жизни. При отсутствии патогенетической терапии 36% больных погибают в течение суток и 48% - в течение первых трех месяцев после развития ТЭЛА [3]. Риск возникновения первого рецидива ТГВ или ТЭЛА после клинически выраженного эпизода ВТЭ кумулятивно возрастает, достигая 30% через 10 лет [4]. При своевременной диагностике и адекватном лечении с применением средств, влияющих на систему свертывания крови, доля умерших от ВТЭ и риск рецидива ВТЭ могут быть значительно уменьшены.

7.1. Факторы риска венозной тромбоэмболии

Факторы риска ВТЭ разделяются на две группы: связанные с пациентом и внешние. Предрасполагающие факторы, связанные с пациентом, как правило, являются постоянными, а внешние предрасполагающие факторы - временными.

К внешним предрасполагающим факторам относятся: перелом бедра или тазобедренного сустава; эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов; обширная хирургическая операция или травма; повреждение спинного мозга; артроскопическая операция на коленном суставе; установка центрального венозного катетера; постельный режим более 3-х суток; ограничение движения в положении сидя (например, при длительных авиаперелетах или поездках на автомобиле); лапароскопические хирургические вмешательства.

К предрасполагающим факторам, связанным с пациентом, относятся: хроническая сердечная недостаточность; хроническая дыхательная недостаточность; злокачественные новообразования; химиотерапия; гормонзаместительная терапия; прием оральных контрацептивов; ВТЭ в анамнезе; сепсис; врожденная или приобретенная тромбофилия; пожилой возраст; ожирение; беременность и послеродовое состояние; варикозное расширение вен.

Перечисленные предрасполагающие факторы ассоциированы с непосредственными причинами образования венозного тромба: гиперкоагуляцией, замедлением тока крови, повреждением внутренней поверхности сосудистой стенки. Наличие или отсутствие у пациента предрасполагающих факторов может служить дополнительным аргументом за или против предполагаемого диагноза ВТЭ.

7.2. Патогенез венозной тромбоэмболии

В большинстве случаев начальным этапом тромбогенеза становится повреждение эндотелия. В нормальных условиях клетки эндотелия продуцируют простациклин и оксид азота - вещества, обладающие вазодилатирующим и антиагрегантным действием, а также тканевой активатор плазминогена, который инициирует фибринолиз и тем самым препятствует образованию тромба. Поврежденный эндотелий не только утрачивает защитные свойства, но и начинает синтезировать соединения, обладающие прокоагулянтной активностью - в частности, фактор Виллебранда. При деэндотелизации участка сосудистой стенки возникает контакт протекающей по сосуду крови с субэндотелиальным слоем, что стимулирует процесс адгезии, активации тромбоцитов и запускает коагуляционный каскад, в результате которого происходит образование тромбина, трансформация фибриногена в фибрин и формирование красного тромба.

От места образования (обычно, из вен нижних конечностей и малого таза) тромб переносится кровью в правый желудочек, где нередко происходит его фрагментация. Затем с током крови фрагменты тромба попадают в малый круг кровообращения, вследствие чего развивается окклюзия нескольких разветвлений легочной артерии, обычно малого и среднего калибра. Реже наблюдается тромбоэмболия главных ветвей или ствола легочной артерии, что становится причиной внезапной смерти больного.

Патофизиологические механизмы формирования дыхательной и сердечной недостаточности при ТЭЛА представлены на рис. 7.1.

Обструкция артериальных сосудов малого круга кровообращения приводит к генерализованному спазму легочных артериол, в результате чего развивается легочная гипертензия, которая при массивной тромбоэмболии у ряда больных становится причиной острой правожелудочковой недостаточности. Чрезмерная нагрузка на правый желудочек и значительное уменьшение емкости легочного артериального русла приводят к ограничению венозного возврата в левую половину сердца. Дилатация правого желудочка сопровождается выпячиванием межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка и уменьшением его полости, а также сжатием правой коронарной артерии с развитием ишемии (а в

некоторых случаях и инфаркта) миокарда в бассейне ее кровоснабжения. Эти нарушения могут привести к значительному уменьшению ударного объема левого желудочка, формированию синдрома малого сердечного выброса и ухудшению кровоснабжения жизненно важных органов с развернутой клинической симптоматикой кардиогенного шока и быстрому прогрессированию правожелудочковой недостаточности.

Механизмы формирования дыхательной недостаточности и артериальной гипоксемии при ТЭЛА не ограничиваются ухудшением или полным прекращением кровотока в хорошо вентилируемых альвеолах. Важную роль в нарушении газообмена в легких у пациентов с ТЭЛА играет ухудшение вентиляции альвеол с сохраненной перфузией. Причинами этого являются бронхоспазм, который развивается вследствие воздействия на гладкую мускулатуру бронхов биологически активных соединений, секретируемых активированными тромбоцитами (серотонин, тромбоксан A_2) и развитие ателектазов вследствие нарушения выработки сурфактанта. Одним из компонентов вентиляционно-перфузионного дисбаланса при ТЭЛА является открытие артериально-венозных анастомозов и внутрилегочное шунтирование крови, развивающееся вследствие повышения давления в системе легочной артерии проксимальнее места окклюзии. Наконец, у части больных ишемия участка легочной ткани завершается формированием инфаркта легкого, что становится дополнительной причиной ухудшения вентиляционно-перфузионного соотношения.

7.3. Диагностика венозных тромбоэмболий

Наиболее характерным признаком ТГВ нижней конечности является внезапно возникшая боль в ноге (преимущественно по задней поверхности голени), усиливающаяся при ходьбе и в положении стоя. Впоследствии появляются отек тканей, сопровождающийся ощущением распирания и тяжести в конечности, кожные покровы дистальнее места тромбоза растягиваются и приобретают цианотичный оттенок. Повышается температура пораженной конечности, появляется субфебрильная лихорадка. Пульсация периферических артерий в большинстве случаев не изменяется, но при выраженном отеке может быть ослабленной и даже отсутствовать на стороне поражения. Спустя 2-3 дня от начала ТГВ на коже пораженной конечности появляется сеть расширенных по-

верхностных вен. Если в процесс вовлекаются только вены икроножных мышц или одна глубокая магистральная вена, заболевание имеет скудную клиническую картину, проявляясь умеренным болевым синдромом при физической нагрузке и незначительным отеком в области лодыжки.

Предположительный диагноз ТЭЛА устанавливается на основании анализа жалоб больного и симптомов, специфичность которых в целом является довольно низкой. Внезапно возникшая, изолированная, быстро прогрессирующая одышка возникает при эмболии проксимальных участков легочной артерии. Нередко одышка сопровождается болью за грудиной, которая может быть обусловлена ишемией миокарда правого желудочка. Боль в грудной клетке плеврального характера также является частым клиническим признаком ТЭЛА. Причиной этого симптома является раздражение плевры, обусловленное эмболией дистальных участков легочной артерии и инфарктом легкого. Особенностью плевральной боли является усиление при глубоком дыхании и кашле. В случаях, когда некроз легочной ткани сопровождается альвеолярным кровотечением, может появиться кровохарканье. Одышка при ТЭЛА обычно сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений до 100 в мин и более, снижением артериального давления. Редким, но важным симптомом ТЭЛА является обморок, возникновение которого свидетельствует о несостоятельности гемодинамики. В наиболее тяжелых случаях проявлениями расстройства гемодинамики становятся артериальная гипотензия и шок.

Основным методом лабораторной диагностики ВТЭ является определение содержания Д-димера в плазме крови. Д-димер - это продукт деградации фибрина. В острой фазе тромбообразования уровень Д-димера в плазме крови повышается, что обусловлено одновременной активацией коагуляции и спонтанного фибринолиза. Таким образом, нормальный уровень Д-димера обладает высокой отрицательной диагностической ценностью, т.е. свидетельствует о малой вероятности диагноза ВТЭ. Специфичность Д-димера как диагностического критерия ВТЭ неуклонно понижается с возрастом. Уровень Д-димера в плазме крови повышается при воспалении, инфекционных и онкологических заболеваниях, расслоении аорты, некрозе тканей, беременности. Отрицательный результат высокочувствительного определения Д-димера позволяет уверенно исключить ТЭЛА у больных с низкой и средней вероятностью

ТЭЛА, а тест со средней чувствительностью - только у больных с низкой вероятностью. Определение уровня Д-димера в плазме крови у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА нецелесообразно, т.к. отсутствие его повышения не исключает ТЭЛА даже при применении высокочувствительного теста.

К электрокардиографическим признакам ТЭЛА относятся: классический признак VcGinn-White SI-QIII-TIII, инверсия зубца Т в отведениях V_1-V_4; смещение сегмента ST (кверху от изолинии в отведениях III, aVF, V_{1-2} и книзу от изолинии в отведениях I, aVL, V_{5-6}); увеличение амплитуды зубца Р в отведениях II и III (P pulmonale); смещение переходной зоны влево, к отведениям V_{5-6}; неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса; остро возникшие наджелудочковые аритмии. Оценивая эти и другие электрокардиографические признаки, необходимо иметь в виду, что они отражают перегрузку правых камер сердца любого генеза. В такой же степени неспецифичны для ТЭЛА и «классические» рентгенографические признаки: выбухание конуса и дуги легочной артерии, ослабление сосудистого рисунка участка легочной ткани в зоне пораженного сосуда, затенение в форме треугольника, направленного основанием к плевре. Однако рутинные исследования, безусловно, вносят свой вклад в диагностику ТЭЛА, т.к. выявление соответствующих изменений ЭКГ и рентгенологической картины легких повышает обоснованность диагноза.

Общепринятым методом инструментальной диагностики ТЭЛА является вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Метод позволяет провести оценку вентиляции и перфузии легких на тканевом уровне, т.е. выяснить вентиляционно-перфузионное соответствие. Для ТЭЛА в пораженных сегментах легких характерно сочетание гипоперфузии с нормальной вентиляцией. «Золотым стандартом» диагностики ТЭЛА до недавнего времени считалась ангиография легких. Обнаружение дефекта наполнения или полной обструкции («ампутации») сосуда позволяет диагностировать ТЭЛА с очень высокой вероятностью. При ангиографии легких могут быть выявлены и менее специфичные признаки ТЭЛА: расширение легочных артерий крупного и среднего калибра, уменьшение количества контрастированных периферических артерий, деформация легочного рисунка и др. Однако данный метод является инвазивным, его применение связано с определенным риском осложне-

ний. В настоящее время для визуализации сосудов легких рекомендуется применять более безопасный метод - компьютерную томографию (КТ). Однодетекторная спиральная КТ как метод диагностики ТЭЛА обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью. Однако отрицательный результат этого исследования не является основанием для уверенного исключения диагноза ТЭЛА. Предпочтительным методом диагностики ТЭЛА является многодетекторная спиральная КТ - более информативный и более безопасный метод исследования по сравнению с ангиопульмонографией. Отрицательный результат КТ-ангиографии является основанием для исключения диагноза ТЭЛА.

Диагностика перегрузки правого желудочка может быть выполнена с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). К эхокардиографическим признакам перегрузки правого желудочка относятся: тромб в правых отделах сердца; размер правого желудочка в систолу (парастернальный доступ) > 30 мм или соотношение размеров правый желудочек/левый желудочек > 1; уплощение межжелудочковой перегородки в систолу; время ускорения < 90 мс или градиент давления трикуспидальной регургитации > 30 мм рт.ст. при отсутствии гипертрофии правого желудочка. Перечисленные признаки не являются специфичными для ТЭЛА, но при их наличии вероятность этого диагноза возрастает. Кроме того, выявление признаков перегрузки правого желудочка помогает в стратификации риска. Более высокой прогностической значимостью обладают критерий нарушения выброса из правого желудочка (признак 60 / 60) и критерий снижения сократимости свободной стенки правого желудочка по сравнению с его верхушкой (признак McConnel). У пациентов с шоком или выраженной артериальной гипотензией отсутствие признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка исключает ТЭЛА как причину нарушения гемодинамики.

Для диагностики ТГВ нижних конечностей применяется компрессионное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей (КУЗИ). В случаях проксимального ТГВ нижних конечностей чувствительность и специфичность этого метода превышают 90%. В то же время КУЗИ выявляет ТГВ только у 30-50% больных с ТЭЛА. Единственным валидным критерием КУЗИ для ТГВ является неполная сжимаемость вены, указывающая на наличие тромба. Показатели, характеризующие кровоток, не считаются надежными диагностическими критериями тромбоза. В на-

стоящее время КУЗИ применяется как вспомогательный метод диагностики ТГВ. Основным методом диагностики этого состояния является КТ вен нижних конечностей.

7.4. Оценка клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии и риска неблагоприятных исходов

В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2014 г. [5], выбор тактики лечения больных (в том числе и применения средств, влияющих на систему свертывания крови) должен базироваться на результатах оценки клинической вероятности ТЭЛА и риска развития неблагоприятного клинического исхода.

Клиническая вероятность ТЭЛА оценивается по модифицированной Женевской шкале и шкале Wells. Оценив выявленные у пациента предрасполагающие факторы и симптомы в баллах, можно рассчитать клиническую вероятность ТЭЛА. Для оценки клинической вероятности ТЭЛА может использоваться трехуровневая схема (риск высокий, средний и низкий) или двухуровневая схема (ТЭЛА вероятна или маловероятна). В последней редакции европейских рекомендаций 2014 г. предлагается упрощенная версия балльной оценки клинической вероятности ТЭЛА (рис. 7.2, 7.3).

Алгоритмы диагностики в случаях подозрения на ТЭЛА с высоким риском и ТЭЛА с невысоким риском различаются. Главными клиническими критериями высокого риска являются шок и гипотензия. При наличии этих признаков у пациента с подозрением на ТЭЛА необходимо срочно выполнить КТ-ангиографию и в случае положительного результата провести неотложное лечение - тромболизис или эмболэктомию. Если диагноз ТЭЛА не подтверждается, следует искать иную причину гемодинамических расстройств (кардиогенный шок, острая дисфункция клапанов сердца, разрыв миокарда с тампонадой полости перикарда, расслоение аорты). В случаях, когда срочное выполнение КТ-ангиографии невозможно и состояние пациента нестабильно, определение лечебной тактики основывается на результатах ЭхоКГ. Если после выполнения ЭхоКГ появилась возможность проведения КТ-ангиографии и состояние пациента на фоне симптоматической терапии стабилизировалось, рекомендуется установить точный диагноз с помощью КТ-ангиографии, т.к.

эхокардиографические признаки перегрузки правого желудочка недостаточно специфичны для ТЭЛА и могут служить основанием для принятия решения о соответствующем лечении только при отсутствии возможности выполнения КТ-ангиографии и нестабильном, несмотря на лечение, состоянии больного (рис. 7.4).

Пациентов с подозрением на ТЭЛА без выраженных расстройств гемодинамики следует разделять на больных с высокой клинической вероятностью и невысокой клинической вероятностью (средней или низкой) ТЭЛА. У больных с высокой клинической вероятностью главным фактором, определяющим лечебную тактику, является результат КТ-ангиографии, которую рекомендуется выполнить сразу после установки предположительного диагноза ТЭЛА, без определения Д-димера. При невысокой клинической вероятности первым шагом диагностики является тест на Д-димер, который позволяет исключить ТЭЛА почти в 30% случаев. Если этот тест дал положительный результат, для подтверждения диагноза ТЭЛА следует выполнить КТ-ангиографию. Основанием для проведения патогенетической терапии у пациентов с невысокой клинической вероятностью ТЭЛА является подтверждение этого диагноза результатами КТ-ангиографии (рис. 7.5).

Тяжесть ТЭЛА рассматривают не как характеристику анатомического феномена, отражающую распределение внутрилегочных тромбов, а как индивидуальную оценку риска ранней смерти, связанного с ТЭЛА. Под ранней смертью понимается летальный исход, наступивший в течение 30 дней после ТЭЛА.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2014 г. приводятся оригинальная и упрощенная методики расчета индекса тяжести ТЭЛА (рис. 7.6). По сумме баллов, рассчитанной с помощью оригинальной методики, пациентов с ТЭЛА можно разделить на 5 классов риска смерти по любой причине в течение 30 дней. Если для оценки риска смерти применяется упрощенная методика, то для отнесения пациента к категории очень высокого риска достаточно одного балла.

Для стратификации риска ранней смерти в связи с острой ТЭЛА применяются 4 признака: клинические маркеры, индекс тяжести, маркеры, отражающие дисфункцию правого желудочка, и маркеры повреждения миокарда. К клиническим маркерам относятся выраженные

расстройства гемодинамики: шок, артериальная гипотензия. К маркерам поражения правого желудочка относятся признаки, обнаруживаемые с помощью инструментальных методов исследования (ЭхоКГ, КТ). К маркерам повреждения миокарда относят повышение уровня сердечных тропонинов и повышение содержания мозгового натрийуретического пептида в крови. Выделяют высокий, промежуточный (средний) и низкий уровни риска ранней смерти в связи с острой ТЭЛА.

ТЭЛА с высоким риском - это неотложное состояние с угрозой жизни, требующее специфической диагностической и лечебной стратегии. ТЭЛА с промежуточным (средним) риском - состояние, при котором клинические маркеры риска отсутствуют. Выделяют промежуточно-высокий риск (при наличии высокого индекса тяжести, признаков дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда) и промежуточно-низкий риск (при наличии высокого индекса тяжести и либо признаков дисфункции правого желудочка, либо маркеров повреждения миокарда). К категории низкого риска в основном относятся пациенты с подозрением на ТЭЛА и низким индексом тяжести без клинических маркеров, признаков дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда (рис. 7.7).

Алгоритм выбора стратегии лечения пациента с ТЭЛА представлен на рис. 7.8. В случаях ТЭЛА с высоким риском рекомендуется проведение реперфузии путем тромболизиса или эмболэктомии. Больным с невысоким риском проводится лечение антикоагулянтами. При промежуточно-высоком риске необходим тщательный мониторинг клинического состояния пациента для своевременного определения показаний к проведению реперфузии. При промежуточно-низком риске рекомендуется лечение в условиях стационара. Лечение пациентов с низким риском может осуществляться в амбулаторных условиях.

7.5. Антикоагулянты в терапии венозных тромбоэмболий

Применение антикоагулянтов является основным направлением патогенетической терапии ВТЭ. У пациентов с подозрением на ТЭЛА и невысоким риском неблагоприятного исхода парентеральную терапию антикоагулянтами рекомендуется начинать до подтверждения диагноза.

Лечение нефракционированным гепарином (НФГ) начинают с внутривенного введения 80 ЕД/кг в виде болюса. В последующем про-

водится внутривенная инфузия НФГ со средней скоростью 18 ЕД/кг/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно поддерживаться на уровне в 1,5-2,5 раза выше нормы. Затем переходят к подкожному введению НФГ 2-4 раза в день в индивидуально подобранной дозе. НФГ предпочтителен для пациентов с почечной недостаточностью и высоким риском кровотечения. В остальных случаях целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов. Эноксапарин вводится подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в день. Контроль АЧТВ на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами не требуется. Альтернативой эноксапарину может служить фондапаринукс, доза которого для подкожных инъекций 1 раз в день составляет 5, 7,5 и 10 мг для больных с массой тела соответственно менее 50 кг, 50-100 кг и более 100 кг. Лечение парентеральными антикоагулянтами проводится в течение 5-7 дней. Одновременно с гепаринотерапией или применением фондапаринукса назначают варфарин. Рекомендуемая начальная доза - 10 мг/сут для пациентов моложе 60 лет и 5 мг/сут для пациентов старше 60 лет. Индивидуальная доза для длительного применения определяется по результатам исследования международного нормализованного отношения (МНО), терапевтический уровень которого составляет 2,0-3,0.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2014 г. комбинированное применение парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К (АВК) у пациентов без шока или гипотензии (промежуточный или низкий риск) регламентируется следующим образом.

Пациентам с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендуется безотлагательно начать парентеральное введение антикоагулянтов до завершения процесса диагностики (класс рекомендаций I, уровень доказанности С). Для парентеральной антикоагуляции в острой фазе ТЭЛА большинству пациентов рекомендованы низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Одновременно с парентеральными антикоагулянтами рекомендовано применение АВК в дозе, обеспечивающей достижение МНО 2,0-3,0 (класс рекомендаций I, уровень доказанности В).

К настоящему времени у пациентов с ВТЭ (в частности, с ТЭЛА) выполнены исследования клинической эффективности «новых» прямых

пероральных антикоагулянтов (ППАК) - дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана.

Возможности дабигатрана в лечении и профилактике рецидивов ВТЭ изучались в 4-х рандомизированных клинических исследованиях: RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY и RE-SONATE.

Цель исследования RE-COVER [6] заключалась в сравнении эффективности и безопасности терапии дабигатраном и варфарином в течение 6 месяцев после эпизода ВТЭ. В исследование были включены 2 539 пациентов с острым, симптомным, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА. Всем пациентам до рандомизации назначались парентеральные антикоагулянты (НФГ внутривенно, низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс подкожно). Лечение варфарином начинали в день рандомизации, его дозы подбирались индивидуально, с учетом значения МНО, которое поддерживалось в диапазоне 2,0-3,0. Терапию парентеральными антикоагулянтами прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух дней подряд, но не ранее, чем через 5 дней от начала лечения. Дабигатран назначали в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в день. Первую дозу дабигатрана пациенты получали за 2 часа до последней инъекции парентеральных антикоагулянтов или в момент прекращения внутривенной инфузии НФГ. Частота рецидивов ВТЭ составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,1% в группе варфарина (отношение рисков - ОР - 1,10, различие недостоверно). Частота больших кровотечений в группах дабигатрана и варфарина составила 1,6% и 1,9% соответственно (ОР - 0,82, различие недостоверно). По частоте больших и клинически значимых малых кровотечений различие между группами дабигатрана (5,6%) и варфарина (8,8%) было статистически значимым (ОР - 0,63, $p = 0,002$). Частота любых кровотечений также оказалась достоверно ниже в группе дабигатрана - 16,1% против 21,9% (ОР - 0,71, $p = 0,01$). Частоту рецидивов ВТЭ в исследовании RE-COVER его авторы расценили как низкую, поэтому для подтверждения полученных результатов было принято решение провести исследование RE-COVER II [7], которое стало продолжением RE-COVER и имело аналогичный дизайн. В исследование были включены 2 589 пациентов. Частота рецидивов ВТЭ и связанных с ними летальных исходов составила 2,3% в группе дабигатрана и 2,2% в группе варфарина (ОР - 1,08, $p < 0,001$ для гипотезы о равной эффективности сравниваемых препаратов). Частота больших кровоте-

чений составила 1,2% в группе дабигатрана и 1,7% в группе варфарина (ОР - 0,69, различие недостоверно). Большие или клинически значимые кровотечения, а также любые кровотечения достоверно реже регистрировались у пациентов, получавших дабигатран.

Объединенные результаты исследований RE-COVER и RE-COVER II позволили прийти к заключению, что по сравнению с варфарином дабигатран является не менее эффективным средством профилактики рецидивов ВТЭ. При равной эффективности препараты различались по риску геморрагических осложнений: у пациентов, принимавших дабигатран, риск большого или клинически значимого малого кровотечения был на 38% ниже, риск любого кровотечения на 30% ниже, отмечена тенденция к уменьшению риска больших кровотечений. Острый коронарный синдром (ОКС) у больных, получавших дабигатран, диагностировался чаще, чем у пациентов, принимавших варфарин, но это различие между группами не было статистически значимым. Единственным нежелательным явлением, которое на фоне терапии дабигатраном отмечалось достоверно чаще, чем при лечении варфарином, были диспептические расстройства. Их возникновение связывают с воздействием содержащейся в пеллетах препарата винной кислоты, которая обеспечивает снижение pH, необходимое для всасывания дабигатрана.

Исследования REMEDY и RE-SONATE [8] были организованы для оценки эффективности и безопасности длительной терапии дабигатраном после эпизода ВТЭ. В исследовании REMEDY дабигатран сравнивался с варфарином, в исследовании RE-SONATE - с плацебо. В оба исследования включали пациентов с объективно подтвержденным симптомным эпизодом проксимального ТГВ или ТЭЛА. Продолжительность предшествующего лечения эпизода ВТЭ составила 3-12 месяцев в активно контролируемом исследовании и 6-18 месяцев в плацебо-контролируемом. Дабигатран назначали в дозе 150 мг 2 раза в день, варфарин - в индивидуально подобранных дозах с учетом целевого уровня МНО 2,0-3,0. Длительность запланированной антикоагулянтной терапии в активно контролируемом исследовании составляла 36 месяцев, продолжительность наблюдения за пациентами после завершения приема исследуемого препарата в плацебо-контролируемом исследовании составляла 12 месяцев. В обоих исследованиях первичной конечной точкой эффективности были симптомные или объективно подтверж-

денные рецидивы ВТЭ и случаи смерти, связанной с ВТЭ (или необъяснимой смерти в плацебо-контролируемом исследовании). Первичная конечная точка безопасности включала большое и клинически значимое малое кровотечение.

В исследовании REMEDY частота первичной конечной точки составляла 1,8% в группе дабигатрана и 1,3% в группе варфарина (ОР - 1,44, p = 0,01 для гипотезы о равной эффективности сравниваемых препаратов). Частота больших кровотечений составляла 0,9% в группе больных, получавших дабигатран, и 1,8% в группе больных, получавших варфарин (ОР = 0,52, p = 0,06). Большие или клинически значимые малые кровотечения в группе дабигатрана регистрировались достоверно реже, чем в группе варфарина: 5,6% против 10,2% (ОР = 0,54, p < 0,001). ОКС чаще диагностировался у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с больными, которых лечили варфарином: 0,9% против 0,2% (p = 0,02). В исследовании RE-SONATE события первичной конечной точки у больных группы дабигатрана регистрировались достоверно реже, чем у больных группы плацебо - 0,4% против 5,6% (ОР - 0,08, p < 0,001). Большое кровотечение возникло у двух пациентов, получавших дабигатран. Большие или клинически значимые малые кровотечения отмечались у 5,3% больных из группы дабигатрана и у 1,8% больных из группы плацебо (ОР - 2,92, p = 0,001). ОКС развился у одного пациента в каждой группе.

Результаты исследований REMEDY и RE-SONATE продемонстрировали возможность применения дабигатрана для продленного лечения больных с ВТЭ. По эффективности вторичной профилактики ВТЭ дабигатран не уступает варфарину, но терапия дабигатраном ассоциируется с уменьшением риска комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения на 46%, любых кровотечений на 29% и тенденцией к снижению риска больших кровотечений. По сравнению с плацебо терапия дабигатраном позволяет значительно - на 92% - снизить риск рецидива ВТЭ, что, однако, сопряжено с 3-кратным увеличением риска больших или клинически значимых малых кровотечений.

Ривароксабан как средство лечения и профилактики рецидивов ВТЭ изучался в 4-х рандомизированных клинических исследованиях: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN Extension и EINSTEIN CHOICE.

Цель исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [9, 10] заключалась в изучении эффективности и безопасности применения ривароксабана по сравнению с принятым стандартом терапии - применением низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) и АВК (варфарина или аценокумарола). Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях являлась комбинация ТГВ и фатальной или нефатальной ТЭЛА. В исследование EINSTEIN-DVT были включены 3 449 пациентов с острым симптомным ТГВ, в исследование EINSTEIN-PE - 4 833 пациента с острой ТЭЛА, развившейся как на фоне ТГВ с клиническими проявлениями, так и при его отсутствии. Ривароксабан назначали в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня после острого эпизода, затем - по 20 мг 1 раз в день в течение 3, 6 или 12 месяцев в зависимости от решения лечащего врача. Эноксапарин применяли в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение минимум 5 дней (медиана длительности гепаринотерапии в обоих исследованиях составила 8 дней). Одновременно с парентеральным введением эноксапарина начинали пероральный прием АВК, доза которого подбиралась индивидуально для достижения значений МНО в диапазоне 2,0-3,0. После отмены эноксапарина продолжался прием АВК до общей длительности курса 3, 6 или 12 месяцев. В исследовании EINSTEIN-DVT частота рецидивов ВТЭ в группе ривароксабана была достоверно меньше, чем в группе стандартной терапии, составляя соответственно 2,1% и 3,0% (ОР - 0,68, $p < 0,001$). Суммарная частота больших и клинически значимых кровотечений в обеих группах составляла 8,1%. В исследовании EINSTEIN-PE частота рецидивов ВТЭ у пациентов, получавших ривароксабан, составила 2,1%, у пациентов, получавших стандартную терапию - 1,8% (ОР - 1,12, различие недостоверно). Большие кровотечения в группе ривароксабана отмечались значимо реже, чем в группе стандартной терапии - 1,1% и 2,2% соответственно (ОР - 0,49, $p = 0,0032$). Для более полной оценки безопасности сравниваемых режимов терапии был проведен объединенный анализ результатов обоих исследований [11]. Ривароксабан не уступал стандартному лечению по частоте главной конечной точки эффективности: 2,1% против 2,3% (ОР - 0,89, различие недостоверно). Частота больших кровотечений в группах ривароксабана и стандартной терапии составляла соответственно 1,0% и 1,7% (ОР - 0,54, $p = 0,002$), т.е. на фоне терапии ривароксабаном риск кровотечений был достоверно, на 46% меньше. Общая клиническая вы-

года, т.е. предотвращение всех нежелательных событий - как ВТЭ, так и кровотечений, при применении ривароксабана была статистически больше, чем при применении стандартной терапии.

Исследование EINSTEIN Extension [12] было предпринято с целью доказательства того, что для профилактики ТГВ и ТЭЛА у пациентов, перенесших ВТЭ, ривароксабан может безопасно применяться в течение продолжительного времени. В исследование были включены 1197 больных, завершивших исследования EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE (т.е. получавших антикоагулянты в течение предшествующих 6-12 месяцев), у которых, по мнению лечащего врача, было целесообразно продолжить проведение активной фармакопрофилактики ВТЭ. Пациентам основной группы назначался ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день, пациентам контрольной группы - плацебо. Первичная комбинированная конечная точка эффективности включала ТГВ, фатальную или нефатальную ТЭЛА. Наблюдение за больными продолжалось до 3-х лет. Рецидивы ВТЭ в группе ривароксабана отмечались достоверно реже, чем в группе плацебо - у 1,3% и 7,1% больных соответственно (ОР - 0,18, p = 0,001). Таким образом, по сравнению с плацебо длительное лечение больных, перенесших ТГВ или ТЭЛА, ривароксабаном обеспечивало значимое снижение риска рецидива ВТЭ на 82%. Большие кровотечения за время наблюдения в контрольной группе не регистрировались, а в группе ривароксабана их частота составила 0,7%.

В исследовании EINSTEIN CHOICE [13] сравнивали эффективность и безопасность двух доз ривароксабана (10 мг 1 раз в день и 20 мг 1 раз в день) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) 100 мг 1 раз в день в профилактике рецидивов ВТЭ у пациентов с объективно подтвержденным эпизодом ТЭЛА или симптомным ТГВ, ранее уже прошедших 6-12-месячный основной курс антикоагулянтной терапии. Пациенты, нуждавшиеся в длительной терапии антикоагулянтом в полной терапевтической дозе, в данное исследование не включались, т.к. его цель заключалась в оценке эффектов ривароксабана у тех больных, лечащие врачи которых не были уверены в необходимости продолжения антикоагулянтной терапии. Всего было рандомизировано 3 396 пациентов, наблюдение за которыми продолжалось до 1 года. Эффективность оценивалась по количеству фатальных или нефатальных повторных эпизодов ВТЭ (симптомные ТГВ или ТЭЛА и смерть, связанная с ВТЭ). Первичным исходом, харак-

теризующим безопасность, было большое кровотечение. Терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут по сравнению с лечением АСК сопровождалась значимым снижением риска рецидива ВТЭ: частота повторных эпизодов ВТЭ в соответствующих группах пациентов составляла 1,5% и 4,4% (ОР - 0,34, $p < 0,001$). Различие по частоте рецидива ВТЭ между группами пациентов, получавших ривароксабан в дозе 10 мг/сут или АСК, также было достоверно: 1,2% и 4,4% соответственно (ОР - 0,26, $p < 0,001$). Частота больших кровотечений была сопоставимой и очень низкой у пациентов всех трех групп: 0,5 % в группе ривароксабана 20 мг/сут, 0,4 % в группе ривароксабана 10 мг/сут и 0,3 % в группе АСК.

Таким образом, исследования проекта EINSTEIN показали, что на этапе 6-12 месяцев после эпизода ТГВ или ТЭЛА ривароксабан в дозах 30 мг/сут в течение 3-х недель, а затем 20 мг/сут является не менее эффективным и более безопасным средством вторичной профилактики ВТЭ по сравнению с применением эноксапарина и АВК. У пациентов, нуждающихся в более продолжительной терапии антикоагулянтами, применение ривароксабана в дозе 20 мг/сут по сравнению с плацебо обеспечивает существенное снижение риска рецидива ВТЭ и не сопровождается высоким риском кровотечения. Применение ривароксабана для продолжительной вторичной профилактики ВТЭ возможно и в случаях относительно невысокого риска - в дозах как 20 мг/сут, так и 10 мг/сут ривароксабан по сравнению с терапией АСК обеспечивает значимое снижение риска рецидивов ТГВ и ТЭЛА при равном и весьма незначительном риске больших кровотечений.

Эффективность и безопасность апиксабана, применяемого с целью вторичной профилактики ВТЭ, изучалась в исследовании AMPLIFY, в которое были включены 5 395 пациентов с острым ТГВ или ТЭЛА [14]. Сравнивались стандартная терапия (эноксапарин подкожно с переходом на прием варфарина внутрь) и апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в день в течение одной недели, затем - 5 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев. Эффективность терапии оценивалась по частоте рецидива симптомной ВТЭ или смерти, связанной с ВТЭ, безопасность - по частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений. События первичной конечной точки были зарегистрированы у 2,3% больных группы апиксабана и 2,7% больных группы стандартной терапии (ОР - 0,84, $p < 0,001$ для гипотезы о равной эффективности апиксабана и стандартной терапии).

Большие кровотечения достоверно реже регистрировались у пациентов, получавших апиксабан - 0,6% против 1,8% (ОР - 0,31, p < 0,001). Существенная разница между группами в пользу апиксабана отмечена при сравнении суммарной частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений - 4,3% против 9,7% (ОР - 0,44, p < 0,001).

В исследовании Hokusai-VTE у пациентов с острой ВТЭ, которым до рандомизации проводилась гепаринотерапия продолжительностью не менее 5 суток, изучались эффективность и безопасность эдоксабана в сравнении с варфарином. В исследование были включены 8 420 больных с ТГВ или ТЭЛА. Эдоксабан назначался в дозе 60 мг 1 раз в день (у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин или массой тела менее 60 кг - в дозе 30 мг 1 раз в день). Продолжительность лечения антикоагулянтами по усмотрению исследователя составляла от 3 до 12 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности служила частота симптомного рецидива ВТЭ. Безопасность оценивалась по частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений. Частота событий первичной конечной точки в группах эдоксабана и варфарина не различалась - 3,2% и 3,5% соответственно (ОР - 0,89, p < 0,001 для гипотезы о равной эффективности сравниваемых препаратов). Крупные и клинически значимые кровотечения у пациентов, получавших эдоксабан, регистрировались достоверно реже, чем у больных, лечившихся варфарином - 8,5% и 10,3% соответственно (ОР - 0,81, p = 0,004).

В целом, результаты выполненных исследований показали, что ППАК не хуже варфарина предотвращают рецидивы ВТЭ при таком же или меньшем риске кровотечений. Ривароксабан и апиксабан продемонстрировали равную эффективность с лекарственной схемой «эноксапарин + АВК», т.е. возможность применения вместо комбинации парентеральных антикоагулянтов и варфарина, начиная с острой фазы заболевания. Дабигатран и эдоксабан продемонстрировали равную эффективность с варфарином, т.е. возможность применения в сочетании с парентеральными антикоагулянтами в острой фазе заболевания, а затем - в режиме монотерапии. Важным преимуществом ППАК перед варфарином является отсутствие необходимости контроля МНО.

Результаты исследований ППАК нашли свое отражение в последней редакции Рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2014 г. У пациентов без шока или

гипотензии (промежуточный или низкий риск) определен следующий порядок применения ППАК.

Вместо комбинации парентеральных антикоагулянтов и АВК могут применяться ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 3-х недель, затем - по 20 мг 1 раз в день и апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем - по 5 мг 2 раза в день (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). Альтернативой АВК являются дабигатран (150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день у пациентов старше 80 лет или при комбинации с верапамилом) и эдоксабан, которые могут применяться вслед за применением парентеральных антикоагулянтов в острой фазе (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). ППАК не рекомендованы пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин для ривароксабана и дабигатрана и менее 25 мл/мин для апиксабана). Пациентам с ТЭЛА, связанной с временным (обратимым) фактором риска, рекомендуется лечение с применением ППАК в течение 3-х месяцев (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). Пациентам с неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется лечение с применением ППАК, как минимум, в течение 3-х месяцев (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Для пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечения следует рассмотреть возможность длительного лечения с применением ППАК (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Применение ППАК в течение неопределенно долгого времени рекомендуется пациентам с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). К состояниям, обусловливающим высокий отдаленный риск рецидива ТЭЛА, помимо одного и более предшествующих эпизодов ТЭЛА, относятся антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, остаточный тромбоз в проксимальных венах, сохраняющиеся эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка. Ривароксабан (20 мг 1 раз в день), дабигатран (150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день у пациентов старше 80 лет или при комбинации с верапамилом) или апиксабан (2,5 мг 2 раза в день) могут быть назначены как альтернатива АВК (за исключением больных с тяжелой почечной недостаточностью), если длительная терапия антикоагулянтами является необходимой (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). У пациентов, длительно получающих антикоагулянтную терапию, соот-

ношение риска и пользы такой терапии должно регулярно оцениваться (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Для пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием следует рассмотреть возможность подкожного введения низкомолекулярного гепарина в течение первых 3-6 месяцев (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Для пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием должна быть рассмотрена возможность продолжения (после первых 3-6 месяцев) антикоагулянтной терапии бессрочно или до того момента, когда онкологическое заболевание будет считаться вылеченным (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Аспирин может быть рассмотрен в качестве средства профилактики ВТЭ только у пациентов, устойчивых к любым формам ППАК (класс рекомендаций IIв, уровень доказанности B).

В рекомендациях по антитромботической терапии ВТЭ Американской ассоциации торакальных врачей 2016 г. [16] в качестве критерия, который может применяться для определения оптимальной продолжительности терапии антикоагулянтами после впервые возникшего неспровоцированного эпизода ТЭЛА, предлагается использовать определение содержание Д-димера в плазме крови перед отменой и спустя месяц после отмены антикоагулянтной терапии. Повышение уровня Д-димера при низком риске кровотечений рассматривается как основание для продолжения (возобновления) приема антикоагулянтов. В этом же документе представлена методика оценки риска кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии на основе индивидуальной оценки факторов риска (рис. 7.9).

7.6. Фибринолитики в терапии венозных тромбоэмболий

Тромболитическая терапия (ТЛТ) позволяет устранить тромботическую обструкцию сосуда и быстро улучшить состояние гемодинамики у больных с ТЭЛА. Данный метод лечения рекомендован пациентам высокого риска - с шоком и гипотензией (класс рекомендаций I, уровень доказанности B), а также пациентам промежуточно-высокого риска с признаками гемодинамической декомпенсации (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B). Рутинное применение ТЛТ у пациентов без шока и гипотензии не рекомендуется.

Абсолютные противопоказания к проведению ТЛТ у пациентов с ТЭЛА:

- перенесенный геморрагический инсульт или кровоизлияние в мозг неизвестного происхождения;

• ишемический инсульт в течение предшествующих 6 месяцев;
• повреждение или новообразование центральной нервной системы;
• недавние обширные травмы или хирургические операции или травмы головы (в течение предшествующих 3-х недель);
• желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
• известное кровотечение.

Относительные противопоказания к проведению ТЛТ у пациентов с ТЭЛА:
• транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев;
• пероральная антикоагулянтная терапия;
• беременность или состояние после родов (1 неделя);
• пункция несжимаемых кровеносных сосудов;
• рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт.ст.);
• прогрессирующее заболевание печени;
• инфекционный эндокардит;
• пептическая язва в стадии обострения.

Для проведения ТЛТ при ТЭЛА применяются стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза и урокиназа. Схемы применения фибринолитиков представлены в табл. 7.1. Введение НФГ должно быть остановлено при применении стрептокиназы и урокиназы, но может продолжаться при применении альтеплазы и тенектеплазы. Введение низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса на время проведения ТЛТ должно быть приостановлено не менее чем на 24 ч. Инфузия НФГ должна начинаться не ранее чем через 12 ч после последней инъекции низкомолекулярного гепарина и не ранее чем через 24 ч после последней инъекции фондапаринукса. Оптимальное время проведения ТЛТ - первые 12 ч после ТЭЛА. Допускается проведение ТЛТ в первые 24-48 ч после ТЭЛА. Определенная польза от этого вида лечения может быть получена у пациентов с сохраняющимися симптомами острой сердечной и дыхательной недостаточности и при выполнении тромболизиса через 6-14 суток от возникновения ТЭЛА.

Эффективность и безопасность ТЛТ у пациентов с ТЭЛА изучались в исследовании PEITHO [17]. В это исследование были включены 1 006 больных промежуточно-высокого риска. Диагноз ТЭЛА устанавливался с применением КТ-ангиографии, наличие правожелудочковой

дисфункции подтверждалось эхокардиографическими критериями, повреждение миокарда - повышением уровня сердечных тропонинов в крови. Сравнивались две группы больных, различавшихся по характеру терапии: тенектеплаза в сочетании с НФГ и плацебо в сочетании с НФГ. Доза тенектеплазы составляла от 30 до 50 мг в зависимости от массы тела больного. Первичная конечная точка включала смерть или гемодинамическую декомпенсацию в течение 7 суток после рандомизации. События первичной конечной точки были зарегистрированы у 2,6% больных, которым проводилась ТЛТ, и 5,6% больных контрольной группы (ОР - 0,44, p = 0,02). У пациентов из группы тенектеплазы реже, чем у пациентов из группы плацебо, отмечалась декомпенсация гемодинамики (1,6% против 5,0%, p = 0,002), но частота смертельных исходов была одинаковой (1,2% и 1,8% соответственно, p = 0,43). Геморрагический инсульт чаще регистрировался у больных, которым проводилась ТЛТ (2,0% против 0,2%, p = 0,003). Большие экстракраниальные кровотечения также чаще возникали у пациентов группы ТЛТ (6,3% против 1,2%, p < 0,001). На основании результатов этого исследования был сделан вывод о том, что у пациентов с ТЭЛА промежуточ-

Таблица 7.1.

Схемы применения фибринолитических препаратов в лечении больных с ТЭЛА

Препарат	Схема введения
Стрептокиназа	Внутривенная инфузия 250 000 МЕ в 0,9% растворе хлорида натрия за 30 мин, затем - со скоростью 100000 МЕ/ч в течение 12-14 ч. Ускоренный режим введения: 1500000 МЕ за 2 ч. 1,5 млн МЕ за 30-60 мин.
Альтеплаза	Внутривенная инфузия 100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг за 15 мин (максимальная доза - 50 мг).
Тенектеплаза	Внутривенно болюс: 30 мг при массе <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг, 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при массе тела > 90 кг.
Урокиназа	Внутривенная инфузия 4400 МЕ/кг за 10 мин, затем 4400 МЕ/кг/ч за 12-24 ч. Ускоренный режим введения: 3000000 МЕ за 2 часа.

но-высокого риска ТЛТ позволяет уменьшить риск развития тяжелых нарушений гемодинамики, но увеличивает риск больших кровотечений и инсульта.

При оценке пользы и возможного риска ТЛТ следует учитывать индивидуальный риск смерти пациента с ТЭЛА. И этот риск, особенно у больных с нарушениями гемодинамики, подчас превосходит риск кровотечения. В целом, несмотря на опасность кровотечения, ТЛТ рассматривается как первоочередной метод лечения пациентов с ТЭЛА при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии.

7.7. Немедикаментозные методы лечения больных с венозными тромбоэмболиями

Хирургическая легочная эмболэктомия рекомендуется пациентам с высоким риском, имеющим абсолютные противопоказания к ТЛТ и пациентам, у которых она оказалась неэффективной (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Хирургическая стратегия лечения ТЭЛА может рассматриваться у пациентов с промежуточно-высоким риском при повышенном риске кровотечения вследствие ТЛТ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). В качестве альтернативы тромболизису и хирургическому вмешательству у пациентов высокого риска должно рассматриваться чрескожное катетерное вмешательство с фрагментацией и аспирацией тромба (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). Данный метод может рассматриваться и при выборе лечебной тактики у пациентов промежуточно-высокого риска с повышенным риском кровотечения вследствие ТЛТ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

Имплантация кава-фильтра может обеспечить защиту от ТЭЛА, но связана с риском отсроченных осложнений в виде тромбоза фильтра, рецидива ТГВ, посттромботического синдрома, окклюзии полой вены. Фильтр нижней полой вены должен применяться для лечения пациентов с ТЭЛА при наличии абсолютных противопоказаний к применению антикоагулянтов, а также при рецидивирующей ТЭЛА у пациентов с достигнутым терапевтическим уровнем антикоагуляции (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). Рутинное применение фильтра нижней полой вены не рекомендуется. Временные фильтры рекомендуется удалять в течение двух недель после имплантации.

Литература

1. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Amer Thromb Vasc Biol 2008;28(3):370-372.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.a. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thoromb Haetmost 2007;98(4):756-764.
3. Hejt J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Arh Intern Med 1999;159(5):445-453.
4. Hejt J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombotmbolysis 2016;41(1):3-14.
5. Konstantinides S., Torbicki A., Angelli G. et al. 2014 ESC 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). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx283.
6. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-2352.
7. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. Circulation 2014;129:764-772.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. for the REMEDY and the RESONATE Trails Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-718.
9. The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Breuner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363(26):2499-2510.
10. The EINSTEIN-PE Investigators, Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14):1287-1297.
11. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis Journal 2013;11(1): 21.

12. Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9(7):841-844.
13. Weinz J.I., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2017 30;376(13):1211-1222.
14. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799-808.
15. Hokusai-VTE Investigators, Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(15):1406-1415.
16. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guidelines and expert panel report. Chest 2016; 149(2):315-352.
17. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370(15):1402-1411.

Тестовые вопросы

1. Укажите исследование, отрицательные результаты которого позволяют с уверенностью исключить диагноз ТЭЛА
   a) электрокардиография
   b) эхокардиография
   c) определение уровня D-димера в крови
   d) вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
   e) многодетекторная спиральная компьютерная томография легких
2. Укажите признак, который не относится к диагностическим критериям промежуточного риска ранней смерти в связи с острой ТЭЛА
   a) выраженные расстройства гемодинамики (шок, артериальная гипотензия)
   b) высокий индекс тяжести
   c) признаки дисфункции правого желудочка
   d) маркеры повреждения миокарда
3. Укажите уровень, на котором должно поддерживаться значение АЧТВ на фоне лечения пациентов с ТЭЛА нефракционированным гепарином
   a) в 1,5-2 раза выше нормы
   b) в 1,5-2,5 раза выше нормы

c) в 2-3 раза выше нормы
d) в 2,5-3,5 раза выше нормы

4. Для лечения пациентов с ТЭЛА вместо комбинации эноксапарина с варфарином могут применяться:
a) ривароксабан
b) дабигатран
c) апиксабан
d) эдоксабан

5. Для лечения пациентов с ТЭЛА только после завершения гепаринотерапии вместо варфарина могут применяться:
a) ривароксабан
b) дабигатран
c) апиксабан
d) эдоксабан

6. Применение прямых пероральных антикоагулянтов в течение неопределенно долгого времени рекомендуется:
a) пациентам с ТЭЛА, связанной с временным (обратимым) фактором риска
b) пациентам с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА
c) пациентам с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА

7. Укажите препарат, предпочтительный для длительного применения у пациентов с онкологическим заболеванием, перенесших ТЭЛА
a) ривароксабан
b) дабигатран
c) апиксабан
d) эдоксабан
e) эноксапарин
f) аспирин

Глава 8.

Ю.В.Шубик, М.М.Медведев

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Список сокращений

АВК - антагонисты витамина К
АСК - ацетилсалициловая кислота
АТТ - антитромботическая терапия
ИИ - ишемический инсульт
КА - катетерная аблация
КК - клиренс креатинина
МНО - международное нормализованное отношение
ПАК - пероральные антикоагулянты
ППАК - прямые пероральные антикоагулянты
ОКС - острый коронарный синдром
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ТЭ - тромбоэмболии
ФП - фибрилляция предсердий
ФР - факторы риска
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

8.1. Общие принципы профилактики тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий

Хорошо известно, что самыми частыми и грозными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) являются системные тромбоэмболии (ТЭ) и, в еще большей степени, ишемический инсульт (ИИ). Известно также, что основным источником ТЭ являются тромбы в левом предсердии, вернее, в его ушке. Результаты многочисленных клинических исследований позволили определить целый ряд факторов, ассоциированных с повышением риска ИИ у больных с ФП, что повлекло за собой разработку нескольких шкал по оценке вероятности его развития. В настоящее время актуальной является шкала CHA_2DS_2-VASc (табл. 8.1). В соответствии с этой шкалой все факторы риска (ФР) условно (в зави-

симости от «веса» в баллах) разделили на две категории: «большие» и «клинически значимые не большие». К «большим» отнесли наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или системной ТЭ, а также возраст ≥ 75 лет. Каждый «большой» ФР оценивается в два балла. Естественно, при митральном стенозе и протезированных клапанах сердца риска развития ИИ и системных ТЭ также высокий. Все остальные ФР назвали «не большими клинически значимыми». Это хроническая сердечная недостаточность (ХСН), особенно с умеренной или тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка со снижением фракции выброса ≤ 40%, артериальная гипертензия, сахарный диабет, а также женский пол, возраст 65-74 года и сосудистые заболевания, о наличии которых свидетельствуют перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), атеросклеротические бляшки в аорте и заболевание периферических артерий. За каждый из них присваивается один балл. Общее количество баллов, которое может набрать больной, составляет 9. Хотелось бы подчеркнуть, что под ХСН подразумевается только документированная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка, т. е. ХСН со сниженной фракцией выброса, или недавняя декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации, независимо от величины фракции выброса. Женский пол увеличивает общий риск ИИ только в возрасте ≥ 65 лет и как единственный ФР не рассматривается. Отметим, что показания к профилактике ТЭ определяются исключительно наличием, характером и числом ФР, но не формой ФП. При пароксизмальной, персистирующей и хронической ФП риск считается одинаковым, хотя в последнее время этот тезис подвергается сомнению. Показания к антитромботической терапии (АТТ) при трепетании предсердий полностью соответствуют таковым при ФП, рассматривать их отдельно не имеет смысла. Осно-

Таблица 8.1.

Шкала CHA_2DS_2-VASc

Факторы риска	Баллы
ХСН/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии	2
Болезни сосудов	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1
Максимум баллов	9

вой профилактики ТЭ является лечение пероральными антикоагулянтами (ПАК). В целом показания к их назначению в соответствии с шкалой CHA_2DS_2-VASc можно сформулировать следующим образом [1, 2]:

• терапия ПАК рекомендована всем пациентам с ФП мужского пола и оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 баллов;

• терапия ПАК рекомендована всем пациентам с ФП женского пола и оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc ≥ 3 баллов;

• терапию ПАК для профилактики ТЭ следует рассмотреть у больных мужского пола с ФП и оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc 1 балл с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента:

• терапию ПАК для профилактики тромбоэмболии следует рассмотреть у больных женского пола с ФП и оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc 2 балла с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений пациента.

Антикоагулянтная терапия с недавнего времени стала единственным выбором для профилактики ИИ и системных ТЭ при ФП. Антиагреганты с этой целью больше не используются ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с ПАК, за исключением двух особых клинических ситуаций, которые будут рассмотрены ниже.

8.2. Риск кровотечений при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий пероральными антикоагулянтами

Самым важным недостатком лечения ПАК является увеличение риска кровотечений. Для его оценки существует шкала HAS-BLED (табл. 8.2). Как можно видеть, ФР считаются артериальная гипертензия, дисфункция почек и печени, инсульт или кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение (МНО), возраст старше 65 лет, а также употребление некоторых лекарств или алкоголя. Суммарное количество баллов, которое больной может набрать по этой шкале - 9, но уже при наличии 3-х баллов риск кровотечения считается высоким. Важно помнить, что высокий риск кровотечений - не повод для обсуждения вопроса о целесообразности назначения ПАК. Для этого есть шкала CHA_2DS_2-VASc. Три балла и более по шкале HAS-BLED - призыв к их более осторожному назначению, более тщательному контролю, в ряде случаев - к коррекции дозы. Обращает на себя внимание то, что некоторые ФР кровотечений (артериальная гипертензия, инсульт и возраст старше 65 лет) одновременно являются ФР тромбоэмболических осложнений. В настоящее

время шкала HAS-BLED дополнена ФР кровотечений из шкал $HEMORR_2$HAGES, ATRIA, ORBIT AF и ABC. Эти шкалы недостаточно хорошо известны кардиологам и терапевтам, поэтому целесообразно представить их в настоящей главе (табл. 8.3-8.6). К наиболее значимым ФР кровотечений, помимо уже хорошо нам известных, следует отнести в первую очередь:

- систематическое применение нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов;
- наличие анемии (гематокрит < 30% или гемоглобин < 100 г/л);
- сниженное количество тромбоцитов (< 75 $\times 10^9$/л) и/или нарушение их функции;
- наличие онкологического заболевания;
- генетические факторы (носительство аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3);
- биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения: увеличение GDF-15 (фактора дифференцировки роста - маркера оксидативного стресса), увеличение hs-cTn (высокочувствительного сердечного тропонина).

Кроме того, принято выделять модифицируемые, потенциально модифицируемые и немодифицируемые ФР кровотечения, а также ФР, основанные на биомаркерах. Основные из них представлены в табл. 8.7. При этом рекомендуется учитывать немодифицируемые ФР и пытаться повлиять на модифицируемые и потенциально модифицируемые.

Таблица 8.2.

Шкала риска кровотечений HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Баллы
H	Артериальная гипертензия	1
A	Дисфункция почек и печени (1 балл каждая)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст > 65 лет	1
D	Некоторые лекарства или алкоголь (1 балл каждый)	1 или 2
	Максимум баллов	9

Высокий риск кровотечений - при количестве баллов ≥ 3

Таблица 8.3.

Шкала риска кровотечений HEMORR$_2$HAGES

Факторы риска	Определение	Баллы
Заболевания печени	Цирроз печени, уровни АЛТ или АСТ > 2 верхних границ нормы, уровень альбумина < 3,6 г/л	1
Заболевания почек	Скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин	1
Употребление алкоголя	Алкогольная зависимость, алкогольное поражение печени, госпитализации по поводу заболеваний, связанных с алкоголем	1
Новообразования	Наличие опухолей с признаками метастазирования	1
Старческий возраст	> 75 лет	1
Тромбоцитопения	Число тромбоцитов < 75×10^9/л	1
Нарушения функции тромбоцитов	Регулярный прием антитромботических препаратов или НПВП (за исключением ингибиторов циклооксигеназы-2), заболевания крови в анамнезе	1
Нервные и психические заболевания	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, заболевания, приводящие к частым падениям	1
Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтвержденный инструментально	1
Резистентная АГ	Уровень систолического артериального давления > 160 мм рт.ст.	1
Анемия	Гематокрит < 30% или гемоглобин < 100 г/л	1
Генетические факторы	Носительство аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3	1
Повторные кровотечения	Госпитализация по поводу кровотечений в анамнезе	2

где, АГ - артериальная гипертензия, НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

8.3. Пероральные антикоагулянты прямого и непрямого действия при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий

ПАК, препятствующие, как известно, образованию фибрина, влияя на различные этапы свертывания крови, могут быть прямыми и непрямыми. ПАК прямого действия оказывают влияние на факторы свертывания в кровяном русле, а непрямого - угнетают их синтез в печени.

До недавнего времени самым распространенным антикоагулянтом являлся антагонист витамина К (АВК) варфарин (производное от аббревиатуры WARF - Wisconsin Alumni Research Foundation), относящийся к непрямым ПАК - производным кумарина, оказывающим влияние на II, VII, IX и X факторы свертывания крови. Как уже было указано, основой контроля эффективности и безопасности варфарина является МНО, значение которого позволяет оценить уровень антикоагуляции. Для определения МНО не обязательно обращаться в лабораторию. Экспресс-анализ возможен с помощью тестовых полосок на простых и удобных, хотя и довольно дорогих портативных приборах. Конечно, самостоятельное мониторирование МНО возможно только в том случае, если пациент или его родственник способен выполнять необходимые тесты. Важное значение имеет адекватное обучение и постоянный контакт с врачом. Приборы для экспресс-анализа должны иметь высокое качество и быть калиброванными.

При назначении варфарина для профилактики ТЭ больным с неклапанной ФП, т.е. в первую очередь без

Таблица 8.4.

Шкала риска кровотечений ATRIA

Факторы риска	Баллы
Анемия	3
Тяжелое поражение почек	3
Возраст старше 75 лет	2
Любое кровотечение в анамнезе	1
Артериальная гипертония	1

Таблица 8.5.

Шкала риска кровотечений ORBIT-AF

Факторы риска	Баллы
Возраст старше 74 лет	1
Почечная недостаточность	1
История кровотечений	2
Снижение гемоглобина / гематокрита, анемия	2
Лечение антиагрегантами	1

митрального стеноза и протезированных клапанов сердца, необходимо подобрать дозу препарата таким образом, чтобы МНО находилось в терапевтическом диапазоне, т.е. от 2,0 до 3,0. Принципы подбора правильной дозы варфарина подробно изложены в главе, посвященной лабораторным исследованиям в мониторинге антитромботической терапии.

С появлением нового класса ПАК - препаратов прямого действия - основным достоинством варфарина следует, видимо, считать его невысокую стоимость, однако именно по этой причине АВК еще долго будут оставаться в нашем арсенале [3]. Эффективность и безопасность варфарина во многом определяется временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. Весьма демонстративной в этом смысле является ставшая, пожалуй, классической работа A.M.Gallagher et al. [4], в которой проанализирована взаимосвязь между этим показателем и риском ИИ. Для этого была использована Исследовательская база данных общей врачебной практики Великобритании, включавшая 27 458 пациентов, принимавших варфарин, и 10 449 пациентов, не получавших ААТ. По результатам этого исследования был сделан важный, но ожидаемый вывод: риск ИИ тем меньше, чем больше время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. Но еще более важными представляются полученные данные, в соответствии с которыми риск ИИ при времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, не превышающем 60%, больше, чем в группе не получавших никакой АТТ. Таким образом, при отсутствии возможности адекватного контроля МНО лучше совсем не лечить пациента! Здесь уместно вспомнить, что в России среднее время

Таблица 8.6.

Шкала риска кровотечений ABC

Факторы риска больших кровотечений	
A (Age)	Возраст
B (Biomarkers)	Увеличение GDF-15 (фактора дифференцировки роста - маркера оксидативного стресса) Увеличение hs-cTn (высокочувствительного сердечного тропонина) Увеличение уровня гемоглобина
C (Clinical history)	Кровотечения в анамнезе

нахождения МНО в терапевтическом диапазоне меньше (по некоторым данным - много меньше) 50%. Так, по результатам многоцентрового эпидемиологического исследования Realise AF (Real Life international Survey Evaluating Atrial Fibrillation), из числа больных с ФП, получав-

Таблица 8.7.

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих ПАК

Модифицируемые факторы риска кровотечения
Артериальная гипертензия (особенно при систолическом АД > 160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или время нахождения в терапевтическом диапазоне < 60 % (при приеме варфарина)
Сопутствующий прием препаратов, увеличивающих риск кровотечения (антиагреганты или нестероидные противовоспалительные препараты)
Злоупотребление алкоголем (≥ 8 доз в неделю)
Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение содержание тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые факторы риска кровотечения
Возраст (> 65 лет) (≥ 75 лет)
Большое кровотечение в анамнезе
Инсульт в анамнезе
Болезнь почек, требующая диализа или трансплантация почки
Цирроз печени
Онкологическое заболевание
Генетические факторы
Факторы риска, основанные на оценке биомаркеров
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста дифференцировки 15
Креатинин сыворотки /клиренс креатинина

ших варфарин в нашей стране, адекватная антикоагуляция была достигнута лишь в 48,1% случаев [5].

Прямые ПАК (ППАК) имеют приоритет перед варфарином при выборе АТТ, что нашло свое отражение в европейских и российских рекомендациях по лечению ФП [1, 2]. У них есть целый ряд существенных преимуществ в сравнении с АВК. Их появление радикально изменило наши представления о профилактике ТЭ у больных с неклапанной ФП. К ППАК относятся прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха апиксабан, ривароксабан и эдоксабан. В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови, эти препараты блокируют активность только одного этапа коагуляции. В настоящее время в России зарегистрированы три ППАК: апиксабан (Эликвис®), дабигатрана этексилат (Прадакса®) и ривароксабан (Ксарелто®). Их механизмы действия и фармакологические эффекты описаны в соответствующей главе книги. К преимуществам ППАК перед АВК следует отнести:

- сравнимую эффективность в отношении профилактики ИИ и ТЭ при большей безопасности в отношении риска больших кровотечений, в частности, геморрагического инсульта;
- тенденцию к снижению смертности;
- меньшее взаимодействие с другими лекарствами и пищевыми продуктами;
- отсутствие необходимости постоянного контроля над показателями свертываемости крови.

Следует напомнить, что еще недавно ППАК не могли быть назначены при т.н. «клапанной» ФП. Однако за последнее время само понятие «клапанная ФП» претерпело важные изменения. В практических рекомендациях EHRA 2018 г. по использованию ППАК у пациентов с ФП [6] их применение противопоказано лишь при наличии механического протеза клапана и при умеренном или тяжелом митральном стенозе (как правило, ревматического происхождения). Нежелательно их назначение также пациентам с биологическими протезами, если они были установлены по поводу ревматического митрального стеноза. В то же время больным с биопротезами, установленными по другому поводу, пациентам с тяжелым аортальным стенозом, после реконструктивной операции на митральном клапане, чрескожной транслюминальной пластики аортального клапана или транскатетерной имплантации аортального клапана, а также

при гипертрофической кардиомиопатии, применение ППАК возможно. Нет противопоказаний к их назначению при легких и умеренно выраженных врожденных пороках клапанов, к которым относят аортальный стеноз или регургитацию, дегенеративную митральную регургитацию.

Опишем кратко еще раз особенности каждого из ППАК, а также обоснуем целесообразность применения ППАК для профилактики ТЭ у пациентов с ФП.

Дабигатрана этексилат - низкомолекулярное пролекарство, не обладающее фармакологической активностью. Однако после приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран, конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1/2-2 часа после приема, а время полувыведения составляет 12-17 часов. На 80-85% дабигатран выводится почками. Он практически не взаимодействует с продуктами и сравнительно мало взаимодействует с лекарствами. Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином изучалась в исследовании RE-LY [7]. В дозе 300 мг в сутки он оказался более эффективным в отношении снижения частоты инсультов и системных ТЭ (при этом в группе дабигатрана было отмечено достоверное снижение частоты ИИ или инсульта неуточнённой этиологии). В суточной дозе 220 мг он не отличался по эффективности от варфарина. Большие кровотечения чаще отмечались в группе варфарина, но достоверно их было меньше лишь в группе с низкой дозой дабигатрана. При этом геморрагический инсульт развивался достоверно реже при использовании обеих дозировок дабигатрана. В то же время у получавших дабигатран по 150 мг дважды в сутки было статистически значимо больше желудочно-кишечных кровотечений. Частота смерти от всех причин снижалась, но недостоверно, а сердечно-сосудистая смертность достоверно снижалась при лечении дабигатраном в дозе 300 мг в сутки. Основной дозой дабигатрана этексилата для профилактики ТЭ при ФП является 150 мг дважды в сутки. Применять препарат с осторожностью, а также использовать его более низкую дозу 110 мг дважды в сутки, следует: при высоком риске кровотечений (индексе HAS-BLED ≥ 3); при желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе; при умеренно выраженной почечной недостаточности с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 50 мл/мин; при одновременном

применении препарата с сильными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил и др.); при возрасте пациентов ≥ 75 лет. Дабигатран противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек: при КК менее 30 мл/мин.

Ривароксабан - прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, катализирующего преобразование протромбина в тромбин. Он не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. Его максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 часа после приема, время полувыведения составляет 7-13 часов. Как и дабигатрана этексилат, ривароксабан минимально взаимодействует с продуктами и в еще меньшей степени - с лекарствами. 1/3 препарата выводится почками в виде неизмененной активной субстанции. 2/3 метаболизирует в печени, после чего, уже в виде неактивного метаболита, половина подвергается гепатобилиарной элиминации, а половина выводится с мочой. Эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании ROCKET-AF [8]. Анализ «в соответствии с лечением по протоколу», когда неблагоприятные исходы учитывались у всех без исключения рандомизированных в соответствии с протоколом больных, показал, что ривароксабан по эффективности (профилактика инсультов или системных ТЭ) оказался сопоставимым с варфарином. В популяции «в соответствии с проводимым лечением» ривароксабан оказался более эффективным, а в популяции «в соответствии с назначенным лечением» - не менее эффективным, чем варфарин. Частота больших кровотечений существенно не различалась, в группе ривароксабана внутричерепные кровотечения возникали достоверно реже, а кровотечения из желудочно-кишечного тракта - достоверно чаще. Кроме того, была выявлена тенденция к снижению смертности от всех причин. Таким образом, ривароксабан, как минимум, не менее эффективен и при этом более безопасен, чем варфарин. Основной дозой ривароксабана является 20 мг один раз в сутки. В отличие от всех остальных ППАК, применение которых не связано с пищей, ривароксабан принимается вместе с едой. Такой прием существенно (более чем на 30%) увеличивает его концентрацию в плазме крови. Использовать более низкую дозу ривароксабана 15 мг в сутки следует при хронической почечной недостаточности с КК от 15 до 49 мл/мин. При КК менее 15 мл/мин препарат не назначают. Соблюдать

осторожность необходимо при одновременном применении препарата с сильными ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, антибиотики кларитромицин и эритромицин. Осторожность необходима также при лечении больных с повышенным риском кровотечения.

Апиксабан - нейтральный бициклический пиразол. Это прямой специфический селективный ингибитор Ха фактора, катализирующего преобразование протромбина в тромбин. Соответственно, он не оказывает прямого действия на тромбин, а регулирует образование тромбина посредством ингибирования фактора Ха. Его биодоступность составляет 50%, а связывание с белками плазмы - 87%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 3-4 часа после приема, время полувыведения составляет 11-12 часов. 27% апиксабана элиминируется почками, он не имеет активных циркулирующих метаболитов. Препарат минимально взаимодействует с продуктами и лекарствами. Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании ARISTOTLE [9]. По частоте ИИ и инсульта неуточнённой этиологии разницы в группах апиксабана и варфарина обнаружено не было Частота геморрагического инсульта в группе апиксабана была более низкой, а частота кровотечений из желудочно-кишечного тракта - такой же, как в группе варфарина. Смертность от всех причин оказалась ниже. Основной дозой препарата для профилактики ТЭ при ФП является 5 мг дважды в сутки. Использовать его более низкую дозу 2,5 мг 2 раза в сутки, следует при наличии любых двух ФР из следующих трех: возраст $\geq$ 80 лет, вес $\leq$ 60 кг, уровень креатинина плазмы > 133 мкмоль/л. Применять препарат с осторожностью необходимо при тех же обстоятельствах, которые были описаны для ривароксабана. При КК менее 15 мл/мин апиксабан противопоказан.

Эдоксабан - еще один ингибитор Ха фактора, пока не зарегистрированный в России. Его биодоступность составляет 62%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 часа после приема, время полувыведения составляет 9-11 часов. 50% эдоксабана элиминируется почками. Эффективность и безопасность эдоксабана, как обычно, в сравнении с варфарином, изучалась в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 [10]. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы. Первая получала высокую дозу эдоксабана 60 мг один раз

в сутки, вторая - 30 мг один раз в сутки. При этом в каждой из групп больные получали половинную дозу препарата, если на момент рандомизации или в течение исследования у них был выявлен один из следующих ФР: КК от 30 до 50 мл/мин, масса тела 60 кг и менее, дополнительный прием ингибиторов Р- гликопротеина верапамила, хинидина и дронедарона. Третья группа получала варфарин. Не углубляясь в детали исследования, обратимся к выводам, сделанным авторами финальной публикации: оба варианта однократного в сутки приема эдоксабана не уступали варфарину по эффективности в профилактике инсультов и системных ТЭ, существенно снижая при этом риск кровотечений и смерти по сердечно-сосудистым причинам. Основной дозой эдоксабана является 60 мг один раз в сутки. Использовать его более низкую дозу 30 мг в сутки следует при хронической почечной недостаточности с КК от 15 до 49 мл/мин. Применять препарат с осторожностью необходимо при тех же обстоятельствах, которые были описаны для других ингибиторов Ха фактора. При КК менее 15 мл/мин эдоксабан противопоказан.

Определение КК перед началом лечения необходимо у всех пациентов любыми ППАК. Общепринятой для этого является формула Кокрофта-Голта:

КК = 1,228 х [140 - возраст] х вес тела (кг) х 0,85 (для женщин)
креатинин плазмы (мкмоль/л)**.**

Представления о возможности применения ППАК у больных с нарушением функции почек суммированы в табл. 8.8.

Рекомендуя прием ППАК, нельзя забывать и об оценке функции печени. Все четыре препарата противопоказаны у пациентов с ее заболеванием, сопровождающемся коагулопатией или значимым риском кровотечения. Кроме того, функция печени должна быть оценена в соответствии с классификацией Чайлд-Пью, включающей такие параметры, как уровни билирубина и альбумина, протромбиновое время (протромбиновый индекс), МНО, а также наличие и характер асцита и печеночной энцефалопатии (табл. 8.9). В соответствии с количеством набранных баллов выделяют категории А (5-6), В (7-9) и С (10-15). При нарушении функции печени категории С (для ривароксабана - В,С) по классификации Чайлд-Пью ППАК не назначают (табл. 8.10).

К настоящему времени выработан ряд общих правил, касающихся особенностей наблюдения за пациентами, принимающими ППАК [6].

Таблица 8.8.

Применение ППАК у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина	Применение ППАК
≥ 30 мл/мин	Все ППАК показали благоприятные профили эффективности и безопасности в субанализах рандомизированных клинических исследований.
15-29 мл/мин	Нет данных РКИ по применению ППАК у данной группы пациентов. Апиксабан, ривароксабан и эдоксабан (но не дабигатран) зарегистрированы в сниженной дозе.
≤ 15 мл/мин	Нет данных по применению ППАК. Применение ППАК у пациентов с КК < 15 мл/мин или на гемодиализе не рекомендуется.
Трансплантированная почка	Нет данных по применению ППАК. При использовании ППАК у пациентов данной группы, следует выбирать дозу, исходя из расчетной функции почек и возможных межлекарственных взаимодействий.

Таблица 8.9.

Классификация нарушений функции печени по Чайлд-Пью (Child-Pugh)

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л (мг%)	< 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (3,0)
Альбумин, г/л	> 35	28-35	менее 28
Протромбиновое время (с.) или протромбиновый индекс (%)	1-4 (> 60)	4-6 (40-60)	> 6 (< 40)
МНО	< 1,7	1,71–2,30	> 2,30
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддаётся лечению	Напряжённый, плохо поддаётся лечению
Печеночная энцефалопатия	Нет	Лёгкая (I-II)	Тяжёлая (III-IV), рефрактерная

В соответствии с этими правилами, естественно, на первом этапе определяется целесообразность назначения препарата. Далее на основании совокупности клинических факторов осуществляется выбор конкретного ППАК. При этом предлагается принимать во внимание, в частности, возраст и вес пациента, совместно принимаемые препараты, характеристики каждого из ППАК, предпочтения больного и др. Хорошим примером такого выбора может послужить простой алгоритм, предложенный I.Savelieva, A.J.Camm [11]. Он представлен на рис. 8.1. Как можно видеть, при наличии ИИ в анамнезе для вторичной профилактики предложено использовать апиксабан и ривароксабан, т.к. они считаются лучшими препаратами для снижения риска повторного ИИ. При желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе или высоком риске такового препарат выбора - апиксабан, при назначении которого риск кровотечения из желудочно-кишечного тракта самый низкий. При высоком риске ИИ в сочетании с низким риском кровотечений рекомендовано выбирать дабигатрана этексилат в дозе 300 мг в сутки. При высоком риске кровотечений предложено использовать дабигатран в суточной дозе 220 мг или апиксабан. Для пациентов с ИБС, ИМ в анамнезе или высоким риском острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ препаратом выбора считается ривароксабан. При наличии хронической болезни почек выбирать следует между апиксабаном и ривароксаба-

Таблица 8.10.

Применение ППАК у пациентов с нарушением функции печени

Категория*	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
A (5-6 баллов)	Нет снижения дозы	Нет снижения дозы	Нет снижения дозы	Нет снижения дозы
B (7-9 баллов)	С осторожностью	С осторожностью	С осторожностью	Не применять
C (10-15 баллов)	Не применять	Не применять	Не применять	Не применять

* - в соответствии с классификацией Чайлд-Пью

Таблица 8.11.

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Характеристика	Оценка
Уровень сознания	
В сознании, четко отвечает на вопросы.	0
Сонлив, но реагирует даже на минимальный стимул - команду, вопрос.	1
Реакция только в виде двигательных или вегетативных рефлексов или полная арефлексия.	2
Уровень сознания: ответы на вопросы. Пациента просят назвать месяц года и свой возраст	
Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера.	0
Правильный ответ на один вопрос.	1
Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить.	2
Уровень сознания: выполнение команд. Пациента просят закрыть глаза и сжать кулак	
Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера.	0
Правильный ответ на один вопрос.	1
Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить.	2
Движения глазных яблок	
Полный объем движений.	0
Частичный паралич взора или изолированный паралич.	1
Фиксированная девиация глазных яблок или полный паралич взора, непреодолимый с помощью приема «глаз куклы».	2
Поля зрения: исследуется в каждом поле с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон	
Норма или давняя слепота.	0
Асимметрия или частичная гемианопсия.	1
Полная гемианопсия.	2

Таблица 8.11.

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) - продолжение

Билатеральная гемианопсия или кома.	3
Паралич лицевой мускулатуры	
Нет или седация.	0
Минимальный (только сглаженность носогубной складки).	1
Частичный (нижняя половина лица).	2
Полный (вовлечена вся половина лица) или кома.	3
Движения в левой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90°	
Пациент удерживает руку под углом 90° в течение 10 секунд, отек или ампутация.	0
Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 секунд.	1
Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 секунд, но все же несколько удерживает ее против силы тяжести.	2
Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести.	3
Нет движений.	4
Движения в правой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90°	
Пациент удерживает руку под углом 90° в течение 10 секунд, отек или ампутация.	0
Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 секунд.	1
Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 секунд, но все же несколько удерживает ее против силы тяжести.	2
Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести.	3
Нет движений.	4

Таблица 8.11.

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) - продолжение

Движения в левой ноге: пациент поднимает ногу на 30° в течение 5 секунд	
Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 секунд, отек или ампутация.	0
Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 секунды.	1
Нога падает в течение 5 секунд, но пациент все же несколько удерживает ее против силы тяжести.	2
Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести.	3
Нет движений.	4
Движения в правой ноге: пациент поднимает ногу на 30° в течение 5 секунд	
Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 секунд, отек или ампутация.	0
Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 секунды.	1
Нога падает в течение 5 секунд, но пациент все же несколько удерживает ее против силы тяжести.	2
Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести.	3
Нет движений.	4
Речь: оценивается при назывании стандартных картинок, оценка	
Нормальная.	0
Легкие или средней степени тяжести ошибки в назывании, подборе слов или парафазии.	1
Тяжелая: полная афазия Брока (моторная) или Вернике (сенсорная).	2
Мутизм, или тотальная афазия, или кома.	3

Таблица 8.11.

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) - окончание

Дизартрия	
Нет.	0
Легкая или средней степени невнятность речи, пациента можно понять.	1
Выраженная дизартрия (речь невнятная, неразборчивая).	2
Атаксия в конечностях: пальценосовая и пяточно-коленная пробы	
Нет (нет движений в конечностях), невозможно оценить.	0
Атаксия имеется в одной конечности.	1
Атаксия в двух конечностях.	2
Чувствительность: исследуется с помощью булавки. Если уровень сознания снижен, оценивается только при наличии гримасы или асимметричного отдергивания	
Нормальная, седация или ампутация.	0
Легкая и умеренная. Пациент чувствует укол менее остро, но осознает прикосновение.	1
Значительная или полная утрата чувствительности, не осознает прикосновения.	2
Синдром «отрицания» (игнорирование)	
Нет или седация.	0
Зрительное, тактильное или слуховое игнорирование половины пространства.	1
Глубокое игнорирование половины пространства по двум и более модальностям.	2
ИТОГ:	

ном, т.к. их фармакодинамика менее зависит от функции почек. Эти же препараты имеют преимущество при наличии или высокой вероятности расстройств желудочно-кишечного тракта. Наконец, ривароксабан может быть рекомендован больным, предпочитающим однократный прием препарата. В 2017 г. этот алгоритм был усовершенствован: в него был включен эдоксабан [12].

Помочь сделать правильный выбор ППАК могут сведения об их применении в особых клинических случаях [6]. Так, назначая АТТ пациенту в возрасте 75 лет и старше, может быть учтено, что частота экстракраниальных кровотечений не зависит от возраста на терапии ингибиторами Ха фактора, но увеличивается при лечении дабигатрана этексилатом. Ослабленные («хрупкие») больные и пациенты с риском падений не имеют противопоказаний к антикоагуляции, так же как и больные с когнитивными нарушениями. Но при наличии последних необходимо обеспечить адекватный контроль приверженности лечению (препараты с дозированием 1 раз в день, календарная упаковка, коробочка для лекарств, сторонняя помощь). Применение ППАК однократно в сутки в вечернее время может быть предпочтительным у спортсменов, чтобы избежать максимальной концентрации препарата в плазме крови при физической нагрузке.

Помимо выбора ППАК в соответствующей дозе, врач-инициатор АТТ должен проверить исходные параметры коагуляции, гемоглобина, функции почек и печени. Ему необходимо принять решение о необходимости назначения ингибитора протонной помпы. Положено информировать пациента об особенностях лечения, выдать ему специальную информационную карту. Врач-инициатор лечения ПАК выступает в качестве организатора дальнейшего наблюдения за больным, которое осуществляет врач общей практики, участковый терапевт. Первый контрольный визит к нему должен состояться через 1 месяц от начала лечения, далее визиты наносятся не реже, чем 1 раз в 3 месяца. Целесообразно выделить ключевые аспекты лечения, которые должны быть оценены на каждом приеме:

- приверженность лечению,
- тромбоэмболические осложнения,
- кровотечения,
- побочные эффекты,
- совместно принимаемые препараты,
- выявление и корректировка модифицируемых ФР кровотечений,
- оценка соответствия ППАК и дозировки.

Все пациенты с ФП ежегодно должны делать анализы крови для оценки гемоглобина, функции печени и почек. При этом больным 75 лет и старше, особенно получающим дабигатрана этексилат, а также ослабленным, необходимо определять показатели дважды в год. Для пациен-

тов с КК ≤ 60 мл/мин кратность выполнения анализов оценивается по формуле «1 раз в (КК/10) месяцев».

Важным аспектом применения ПАК являются правила перехода с одного из них на другой. Они достаточно просты. Так, при замене варфарина на ППАК необходимо отменить варфарин и назначить выбранный ППАК, когда МНО станет ≤ 2,0. В реальной практике при МНО < 2,0 ППАК назначается сразу, а при 2,0-2,5 - на следующий день. При переходе с одного ППАК на другой выбранный новый препарат назначается вместо следующей дозы текущего. В тех случаях, когда, напротив, варфарин выбирается вместо ППАК, он назначается вторым препаратом. ППАК отменяется, когда МНО достигает ≥ 2,0. При переходе с ППАК на парентеральный антикоагулянт, его введение может быть начато вместо очередной дозы препарата. При обратном переходе терапию ППАК можно начать через 2-4 часа после прекращения внутривенного введения нефракционированного гепарина или вместо очередной инъекции низкомолекулярного гепарина. Наконец, перевод с антиагрегантов на ППАК осуществляется простой заменой одной таблетки на другую.

8.4. Ошибки дозирования, кровотечения на фоне приема пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

В клинической практике достаточно часто, особенно у пожилых больных, случаются ошибки дозирования ППАК. Чаще всего это пропуск очередной дозы препарата. Пропущенная доза может быть принята до истечения 50% интервала дозирования. При двукратном в сутки режиме пропущенная доза может быть принята в течение 6 часов после запланированного времени. В противном случае прием следует пропустить. При однократном в сутки режиме дозирования пропущенную дозу можно принять в течение 12 часов после запланированного времени. Если нет - придется принять лишь следующую по плану дозу.

В тех случаях, когда, напротив, была принята двойная доза ППАК, необходимо поступить следующим образом. При двукратном в сутки приеме нужно будет пропустить следующую запланированную дозу и возобновить прием дважды в день через 24 часа. При однократном в сутки приеме - продолжить прием по обычной схеме. Если пациент, как это нередко случается, не уверен, принял ли он препарат, то при двукратном

в сутки режиме он должен продолжить лечение по обычной схеме, а при однократном - предварительно принять еще одну дозу.

При подозрении на передозировку ППАК, но отсутствии кровотечений, для исключения очень высокой концентрации препарата в плазме крови могут быть определены активированное частичное тромбопластиновое время (для дабигатрана этексилата) и протромбиновое время (для апиксабана и ривароксабана). Тактика может быть выжидательной: рассчитывается время полувыведения ППАК на основании возраста больного и функции почек, назначается активированный уголь, исключаются возможные кровотечения.

При кровотечении, развившемся на фоне приема ППАК, используются три стратегии ведения пациента.

1. Выжидательная: снижение антикоагулянтной активности ППАК со временем в связи с естественным выведением препарата, которое может ускоряться за счет поддержания или стимуляции диуреза.
2. Применение специфичного антидота: специфичный антидот для дабигатрана этексилата - идаруцизумаб, специфичный антидот для ингибиторов фактора Ха - андексанет альфа (пока не зарегистрирован в России).
3. Неспецифическая поддержка гемостаза с применением концентратов факторов свертываемости: активированный концентрат протромбинового комплекса является предпочтительным выбором перед свежезамороженной плазмой.

При нежизнеугрожающих кровотечениях рекомендуется проведение следующих мероприятий:

- определение времени последнего приема и дозы ППАК;
- местный гемостаз;
- восполнение жидкости;
- переливание эритроцитов (при необходимости);
- переливание тромбоцитов (при тромбоцитопении $\leq 60 \times 10^9$/л или тромбопатии);
- свежезамороженная плазма (не в качестве антидота, но как восполнение объема плазмы крови);
- транексамовая кислота (1 г внутривенно, повторно каждые 6 часов, при необходимости);
- десмопрессин (внутривенная инфузия 0,3 мкг/кг, максимально 20 мкг) в особых ситуациях (коагулопатия или тромбопатия).

Следует учитывать, что время выведения из плазмы крови ингибиторов Ха фактора составляет 12-24 часа. Для дабигатрана этексилата оно находится в прямой зависимости от КК: при нормальной функции почек - 12-24 часа, при КК 50-80 мл/мин - 24-36 часов, при КК 30-50 мл/мин - 36-48 часов, при КК <30 мл/мин - ≥ 48 часов. Для получающих дабигатран особенно важно поддержание диуреза, для них может быть рассмотрено применение идаруцизумаба.

При жизнеугрожающих кровотечениях, наряду с перечисленными выше мероприятиями, предусмотрено применение антидотов. Идаруцизумаб (Праксбайнд®) вводится внутривенно дважды по 2,5 г (суммарно 5 г) с интервалом не более 15 минут. Андексанет альфа - внутривенно болюсно в течение 15-30 минут, затем капельно в течение 2 часов. При этом, если пациент получал ривароксабан (последняя доза > 7 часов назад) или апиксабан, болюсно вводится 400 мг, капельно - 480 мг (4 мг в минуту). Если больной получал ривароксабан (последняя доза < 7 часов назад или неизвестно) или эдоксабан, болюсно вводится 800 мг, капельно - 960 мг (8 мг в минуту). Кроме антидотов, рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса 50 ед/кг (при необходимости дополнительно 25 ед/кг) или активированный концентрат протромбинового комплекса 50 ед/кг (максимально 200 ед/кг в сутки). Введение последнего предпочтительно, хотя данные о преимуществе перед концентратом протромбинового комплекса отсутствуют.

При небольшом кровотечении пропускается одна доза ППАК, после чего лечение возобновляется (после устранения причины). При большом кровотечении в том случае, если оно вызвано установленной/обратимой причиной, антикоагуляцию можно возобновить после её устранения. В тех случаях, когда кровотечение вызвано неустановленной/неустранимой причиной, необходимо оценить баланс пользы и риска для возобновления или отказа от антикоагуляции. Отказ от применения ППАК может быть рассмотрен в пользу окклюзии ушка левого предсердия. Существенную часть больших кровотечений составляют кровотечения из желудочно-кишечного тракта. В пользу отмены ППАК после них будут свидетельствовать следующие обстоятельства:

- неустановленная локализация;
- несколько ангиоплазий в желудочно-кишечном тракте;
- необратимая/неустранимая причина;

• кровотечение во время прекращения терапии;
• хроническое злоупотребление алкоголем;
• необходимость двойной антиагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ);
• пожилой возраст.

Решение о продолжении терапии ППАК или их отмене должно быть принято коллегиально, мультидисциплинарной командой. Если все же антикоагуляцию решено продолжить, то лечение возобновляется через 4-7 дней после прекращения кровотечения. При этом считается, что в возрасте > 75 лет любой ППАК будет предпочтительнее, чем дабигатран, ривароксабан или высокая доза эдоксабана. Таким образом, предпочтение следует отдавать апиксабану, причем в полной дозе (10 мг в сутки). Здесь нельзя не обратить внимание на важное противоречие. С одной стороны, в такой клинической ситуации терапевт или кардиолог по вполне понятным причинам будет стремиться уменьшить риск кровотечений путем назначения более низкой дозы апиксабана (5 мг в сутки). С другой - это не будет соответствовать рекомендациям [1, 2, 6]. Более того, известно, что необоснованное снижение дозы апиксабана с 5 мг до 2,5 мг дважды в сутки приводит к пятикратному увеличению риска ИИ в сравнении со стандартной дозой [13].

Вполне уместно, видимо, напомнить о мерах, которые необходимо предпринять при кровотечении на фоне приема варфарина. При небольшом кровотечении, например, гематурии или носовом, прием препарата прекращают на 1-2 дня и назначают витамин $К_1$ в дозе 0,5 мг внутривенно или от 5 до 10 мг перорально. Витамин $К_1$ вводится внутривенно со скоростью не более 1 мг/мин вследствие угрозы развития анафилаксии. Если возникло жизнеугрожающее кровотечение, например, внутричерепное или желудочно-кишечное, необходимо прекратить прием препарата и назначить внутривенное введение витамина $К_1$ в дозе от 5 до 10 мг, которое при необходимости можно повторить, а также вводить внутривенно концентраты факторов II, IX, X или свежезамороженную плазму (15 мл/кг). При этом нужно помнить, что полный эффект витамина $К_1$ наступает через 12-24 часа, а для восстановления свертывания требуется очень большой объем плазмы. Поэтому предпочтителен концентрат протромбинового комплекса. Кровотечение, кстати, может возникать и на фоне МНО в пределах терапевтического диапазона, что требует вре-

менного снижения целевого МНО до 1,5. В таких случаях необходимо исключать онкологическую патологию. На фоне лечения варфарином могут возникать кожные некрозы. Это бывает в первые недели терапии, обычно у женщин. Такие некрозы возникают на бедрах, передней брюшной стенке, молочных железах. Проявляясь первоначально в виде экхимозов, т.е. банальных синяков на коже, они быстро прогрессируют в геморрагические буллы. Причиной считается быстрое снижение содержания протеина С при дефиците этого белка или высоких стартовых дозах варфарина. Еще одна возможная причина - т.н. Лейденская мутация, т.е. мутация гена, кодирующего V фактор свертывания крови. Она приводит к резистентности V фактора к одному из главных физиологических антикоагулянтов: активированному протеину С. Лечение кожных некрозов заключается в прекращении приема варфарина, введении витамина $К_1$ или свежезамороженной плазмы, при возможности - концентрата протеина С. В дальнейшем варфарин может быть назначен только после точного выяснения причин некрозов.

8.5. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий при хирургических вмешательствах

Оценка риска кровотечений является абсолютно необходимой для пациентов, которые готовятся к плановому хирургическому вмешательству. В зависимости от сложности и объема предполагаемых операций принято выделять три их категории.

1. Вмешательства с незначительным риском кровотечений: стоматологические операции (удаление 1-3 зубов, пародонтальная хирургия, вскрытие абсцесса, установка импланта), вмешательство по поводу катаракты или глаукомы, эндоскопия без биопсии или резекции, хирургия кожи (вскрытие абсцесса, удаление образований).
2. Вмешательства с низким риском кровотечений: эндоскопия с биопсией, биопсия простаты или мочевого пузыря, электрофизиологическое исследование или катетерная аблация (КА) - кроме сложных процедур, некоронарная ангиография, установка электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора.
3. Вмешательства с высоким риском кровотечений: сложная эндоскопия (полипэктомия, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреа-

тография с сфинктеротомией), спинная или эпидуральная анестезия, люмбальная пункция, торакальная хирургия, абдоминальная хирургия, большие ортопедические операции, биопсия печени, тромбоэмболические осложнения, биопсия почек, экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия.

Кроме того, выделяют вмешательства с высоким риском как кровотечений, так и ТЭ. К ним относят изоляцию устьев легочных вен по поводу ФП, а также КА при левожелудочковой тахикардии.

При незначительном риске кровотечений (и/или возможности адекватного местного гемостаза) вмешательство можно провести при остаточной концентрации ППАК: операция выполняется через 18-24 часа после приема последней дозы, а возобновляется прием через 6 часов (с пропуском одной дозы апиксабана или дабигатрана этексилата, но без пропуска дозы для ривароксабана или эдоксабана). Время приема последней дозы ППАК перед плановыми операциями с низким и высоким риском кровотечений зависит от функции почек. С КК ≥ 80 мл/мин ППАК отменяются за 24 часа и более при низком риске, за 48 часов и более - при высоком. С КК 50-79 мл/мин эти цифры составляют для дабигатрана ≥ 36 часов (низкий риск) и ≥ 72 часа (высокий риск), для ингибиторов Ха фактора - соответственно ≥ 24 часов и ≥ 48 часов. С КК 30-49 мл/мин - для дабигатрана ≥ 48 часов (низкий риск) и ≥ 96 часов (высокий риск), для ингибиторов Ха фактора - соответственно ≥ 24 часов и ≥ 48 часов. С КК 15-29 мл/мин - для ингибиторов Ха фактора соответственно ≥ 36 часов и ≥ 48 часов (дабигатрана этексилат таким больным противопоказан). Переходная терапия с применением низкомолекулярного или нефракционированного гепарина не рекомендуется, так как может приводить к повышению риска кровотечений без преимуществ по эффективности. Что же касается КА ФП, то принять последнюю дозу ППАК следует не позднее, чем за 12 часов до начала процедуры. В случае сомнений в отношении приверженности терапии до процедуры, а также если последняя доза ППАК была принята за ≥ 36 часов до процедуры, необходимо провести чреспищеводную эхокардиографию для исключения тромба в ЛП. Отметим, что многие центры интервенционной аритмологии считают проведение этого исследования перед КА необходимым независимо от приверженности терапии и времени приема последней дозы ППАК. Во время процедуры внутривенно вводится гепарин с активированным

временем свертывания 300-350 секунд. Терапия ППАК возобновляется через 3-5 часов при достижении адекватного гемостаза и исключения гемоперикарда. Таким образом, пропускаются обычно 1-2 дозы ППАК. Сразу следует отметить, что экспертным соглашением по катетерной и хирургической аблации ФП 2017 г. [14] допускается отсутствие перерыва в приеме ППАК. В реальной практике в клиниках с кардиохирургической поддержкой и наличием антидотов предпочтение отдается антикоагулянтной терапии без перерыва, при отсутствии «большой» кардиохирургии и/или антидотов чаще предпочитают пропускать 1-2 дозы ППАК перед КА [15]. Если больной принимает варфарин, его отмена перед КА не требуется, но МНО необходимо поддерживать в районе 2,0. При этом время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно быть > 70%!

После КА ФП, вне зависимости от количества баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc, пациенты должны получать ПАК не менее 8 недель, а далее - в полном соответствии с общими принципами АТТ. Достаточно много лет продолжалась полемика в отношении того, как долго должны получать ПАК больные с количеством баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин в тех случаях, когда интервенционное лечение ФП оказалось успешным. В настоящее время принято считать, что такая терапия должна продолжаться «неопределенно долго», т.е. не должна отменяться. Это связано, во-первых, с достаточно высокой вероятностью наличия у пациентов бессимптомной ФП, во-вторых - с вероятностью поздних (спустя несколько лет) рецидивов аритмии. Лишь мультидисциплинарная команда может принять решение об отмене по тем или иным причинам АТТ.

Завершая обсуждение антикоагуляции при КА, целесообразно коротко остановиться на особенностях применения ПАК при интервенционном лечении других аритмий. Так, при проведении изолированной аблации кавотрикуспидального перешейка по поводу правопредсердного трепетания предсердий варфарин или ППАК следует назначать в непрерывном режиме. Минимальная продолжительность терапии после успешной процедуры составляет 4 недели. При выполнении КА по поводу правожелудочковой тахикардии также не требуется отмена ПАК, если больные получали их ранее. Напротив, при интервенционном лечении левожелудочковой тахикардии рекомендуется отмена ППАК как минимум за 24 часа до процедуры. Наконец, имплантация

электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора считается вмешательством с низким риском кровотечений со стандартным для таких случаев режимом отмены и назначения ПАК.

В тех случаях, когда пациенту с ФП, получающему ППАК, требуется экстренное хирургическое вмешательство, антикоагулянт должен быть немедленно отменен. Если операция должна быть проведена в течение нескольких минут, показано введение антидота: идаруцизумаба или андексанета альфа. При его отсутствии необходимо рассмотреть применение концентрата протромбинового комплекса или активированного концентрата протромбинового комплекса, несмотря на отсутствие данных по их эффективности и безопасности. В отсутствие антидота при проведении операции рекомендована общая, а не эпидуральная анестезия: для снижения риска эпидуральной гематомы. При необходимости проведения операции в течение нескольких часов, хирургическое вмешательство должно быть, по возможности, отложено на 12-24 часа после приема последней дозы ППАК. Необходимость применения антидота, а также концентрата протромбинового комплекса или активированного концентрата протромбинового комплекса в данном случае может быть определена с учетом параметров свертываемости крови. Наконец, если операция должна быть выполнена в течение нескольких дней, ППАК отменяются в соответствии с алгоритмом для плановых операций.

8.6. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий при кардиоверсии

Привычный алгоритм антикоагуляции при электрической или фармакологической кардиоверсии при ФП разной продолжительности за последнее время претерпел некоторые изменения. Он представлен на рис. 8.2. Нетрудно заметить, что общие принципы применения ПАК остались прежними. Основные трудности возникают при необходимости восстановления синусового ритма у больных с ФП продолжительностью > 48 часов. Если больной получает ПАК в течение ≥ 3-х недель, необходимо убедиться в его приверженности терапии. Если таковая не вызывает сомнений, кардиоверсия может быть проведена без дополнительного обследования (при лечении варфарином, естественно, определяется МНО). В тех случаях, когда имеются сомнения относительно приверженности или предполагается высокий риск наличия тромбов в левом предсердии, не-

обходимо предварительно провести чреспищеводную эхокардиографию. При отсутствии тромбов процедура может быть проведена, при наличии - должна быть отложена, а антикоагуляция - продолжена с последующей повторной чреспищеводной эхокардиографией. В том случае, когда больной не получает ПАК, восстановление синусового ритма возможно в рамках двух стратегий. Если целью является ранняя кардиоверсия, за 4 или более часа до ее начала должен быть начат прием ППАК и проведена чреспищеводная эхокардиография для исключения тромбов. При поздней кардиоверсии ПАК назначаются не менее чем на 3 недели (следует убедиться в приверженности терапии). Продолжать лечение после кардиоверсии необходимо как минимум 4 недели, далее - в зависимости от оценки по шкале CHA_2DS_2-VASc.

При продолжительности ФП $\leq$ 48 часов кардиоверсию должно предварять, как известно, введение обычного, низкомолекулярного или нефракционированного гепарина (отметим, что в рутинной практике это правило соблюдается далеко не всегда). Однако в последнее время широко обсуждается возможность замены парентерального введения антикоагулянтов на прием ППАК как минимум за 2-4 часа до кардиоверсии. Одним из возможных вариантов считается прием апиксабана в нагрузочной дозе 10 мг за $\geq$ 2 часа до кардиоверсии: в исследовании EMANATE продемонстрирована эффективность и безопасность такой профилактики ТЭ [16].

8.7. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и нарушением мозгового кровообращения

Особую группу пациентов, которые могут нуждаться в терапии ПАК, составляют больные, перенесшие ТИА или ИИ. В соответствии с патогенетической классификацией TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), ишемические нарушения мозгового кровообращения по своему происхождению могут быть:

- атеротромботическими (атеросклероз с окклюзией или стенозом более 50% одной из магистральных артерий головы);
- кардиоэмболическими (окклюзия церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии);
- лакунарными (окклюзия мелких перфорирующих артерий);

• другой установленной этиологии (неатеросклеротические васкулопатии, гиперкоагуляция, гематологические заболевания);
• неустановленной этиологии.

При кардиоэмболических ИИ выделяют источники высокого и среднего риска. К первым из них относятся механические протезы клапанов сердца, ФП, синдром слабости синусового узла, свежий ИМ (< 4 недель), дилатационная кардиомиопатия, глобальная патология движений стенки миокарда, миксома, инфекционный эндокардит. Ко вторым - пролапс митрального клапана, кальцификация митрального кольца, митральный стеноз и недостаточность, небактериальный эндокардит, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, трепетание предсердий, ИМ (> 4 недель, но < 6 месяцев), биологические протезы клапанов сердца. ФП - одна из самых частых причин кардиоэмболического инсульта. Не вызывает сомнений, что такие больные имеют абсолютные показания к назначению ПАК. Существенно б*о*льшие трудности представляет определение тактики АТТ при инсультах неустановленной этиологии, удельный вес которых весьма высок: из общего числа ИИ их доля составляет 0,25 [17]. К этому подтипу относятся такие ИИ, при которых либо ни одна из потенциальных причин не выявлена, либо диагностированы две и более возможные причины. Например, у пациента с ФП может быть выявлен стеноз одной из крупных экстракраниальных артерий > 50%. В этом случае причина инсульта не может быть установлена, тем более, что и клиническая картина, и данные обследования при атеротромботическом и кардиоэмболическом инсульте схожи. Особый интерес представляет ситуация, когда больной тщательно обследован, но ни одна из потенциальных причин ИИ не выявлена. В таких случаях говорят о криптогенном ИИ, то есть инсульте без установленного патогенетического механизма развития. Наиболее распространенной причиной криптогенных ИИ является именно ФП. Так, например, регистрация ЭКГ в течение 24-48 часов позволяет выявить ФП у 3% пациентов с криптогенным инсультом, в течение 1 месяца - у 16%, в течение 6 месяцев - у 20% [18]. Именно поэтому в европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП [1, 2] предусмотрены дополнительные меры, способствующие выявлению ФП у больных с ИИ:
• у пациентов, перенесших ТИА или ИИ, рекомендуется проводить скрининг ФП с использованием рутинной ЭКГ и последующим мониторированием ЭКГ как минимум в течение 72 часов;

• у больных, перенесших инсульт, для диагностики бессимптомной ФП следует рассмотреть дополнительное долгосрочное неинвазивное мониторирование ЭКГ или мониторирование с использованием имплантируемых устройств.

Постоянный прием ПАК существенно снижает риск ТЭ в целом и ИИ в частности. Тем не менее, он - пусть меньший, но сохраняется даже при высокой приверженности лечению. Тактику ведения пациентов с ФП, получающих ПАК и перенесших ТИА или ИИ, необходимо рассмотреть отдельно. В виде схемы она представлена на рис. 8.3. Как можно видеть, эта тактика отличается от общепринятой. Например, тромболитическая терапия, которая обычно применяется в течение первых 4,5 часов после развития симптомов инсульта, не может быть использована, если на фоне приема варфарина МНО $\geq$ 1,7 или если ППАК в последний раз был принят за 24 часа и менее. Тромболитическая терапия возможна при адекватной оценке концентрации ППАК в плазме крови. Можно полагать, что применение тромболитиков возможно также после применения антидотов к дабигатрана этексилату и ингибиторам Ха фактора, но к настоящему времени в литературе имеются лишь описания отдельных клинических случаев с использованием идаруцизумаба. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации инсульта, для больных, имеющих противопоказания к тромболизису, лечением первого выбора является эндоваскулярная тромбэктомия, но данных о ее безопасности на фоне терапии ППАК пока недостаточно.

Вне зависимости от выбранной лечебной тактики на догоспитальном этапе и в первые сутки пребывания больного в стационаре (тромболизис, тромбэктомия, консервативное ведение), терапия ПАК должна быть прервана. Следующим важным аспектом ведения пациентов с ТИА или ИИ являются условия и сроки возобновления АТТ. На время отмены ПАК больному назначается ацетилсалициловая кислота (АСК) в суточной дозе 100 мг. Продолжительность перерыва в приеме ПАК регламентируется тяжестью ИИ. Сроки возобновления антикоагулянтной терапии после ТИА и ИИ в соответствии с практическими рекомендациями EHRA 2018 г. по использованию ППАК у больных с ФП [6] представлены на рис. 8.4. На представленной схеме выделены ТИА и ИИ с сохраняющимся легким, умеренным и тяжелым невроло-

гическим дефицитом. В зависимости от тяжести нарушения мозгового кровообращения антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена в соответствии с «правилом троек»: после ТИА - через 1 сутки, после ИИ с легким неврологическим дефицитом - через 3 суток, с умеренным - через 6 (8) суток, с тяжелым - через 12 (14) суток. При ИИ средней тяжести и тяжелом за сутки до возобновления терапии необходимо с помощью компьютерной или магнитнорезонансной томографии исключить геморрагическое пропитывание (при выявлении такового тактика меняется и соответствует ведению пациента с геморрагическим инсультом). Представленная схема привлекает своей простотой, однако имеет существенный недостаток: критерии разделения ИИ по тяжести достаточно размыты, четко не определены. В европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2016-2017 г.г. [1, 2] предложена более сложная, но и более конкретная схема возобновления антикоагулянтной терапии (рис. 8.5). Ее основное отличие заключается в том, что у больных с ТИА и ИИ с исключенным с помощью компьютерной или магнитнорезонансной томографии внутричерепным кровотечением тяжесть нарушения мозгового кровообращения определяется в соответствии с количеством баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Она представлена на табл. 8.11. Применение этой шкалы представляется достаточно трудоемким. Для облегчения подсчета баллов нетрудно найти один из многочисленных предназначенных для этого калькуляторов. Итак, при количестве баллов по шкале NIHSS < 8 степень ИИ считается легкой, от 8 до 15 - средней, ≥ 16 - тяжелой.

Обсуждаемая схема содержит перечень факторов, способствующих раннему или, напротив, позднему возобновлению антикоагулянтной терапии. Приведем факторы, способствующие раннему назначению ПАК:

- низкий индекс NIHSS (<8);
- малый инфаркт или его отсутствие при визуализации;
- высокий повторный риск, например, наличие тромба при эхокардиографии;
- нет необходимости в чрескожной эндоскопической гастростомии;
- нет необходимости в операции на сонных артериях;
- отсутствует геморрагическая трансформация;
- клиническая стабильность;

- молодой возраст;
- контролируемое артериальное давление.

Следующие факторы предполагают более позднее назначение ПАК:

- высокий индекс NIHSS (≥8);
- большой или средний инфаркт при визуализации;
- необходимость в гастростоме или большой хирургической операции;
- необходимость в операции на сонных артериях;
- геморрагическая трансформация;
- неврологическая нестабильность;
- пожилой возраст;
- неконтролируемая гипертония.

Как и в предыдущей схеме, назначение ПАК должна предварять повторная компьютерная или магнитнорезонансная томография для исключения геморрагической трансформации.

Наиболее грозным осложнением лечения ПАК является внутричерепное кровотечение, в частности, геморрагический инсульт. Решение о продолжении антикоагулянтной терапии или ее прекращении принимается мультидисциплинарной командой через 4-8 недель после события. Предварительно должна быть выполнена повторная компьютерная или магнитнорезонансная томография. Выбор тактики осуществляется с учетом факторов, во многом сходных с теми, которые были рассмотрены выше при обсуждении кровотечений из желудочно-кишечного тракта:

- тяжелое внутричерепное кровотечение;
- несколько церебральных микрокровоизлияний;
- необратимая/неустранимая причина;
- пожилой возраст;
- кровотечение во время прерывания терапии;
- кровотечение на адекватной или сниженной дозе ПАК;
- неконтролируемая гипертензия;
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- необходимость в двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ.

В качестве альтернативы антикоагуляции для пациентов, перенесших внутричерепное кровотечение, может быть сделан выбор в пользу окклюзии ушка левого предсердия. Однако до настоящего времени нет уверенности, что при таком выборе польза лечения превышает его риск.

8.8. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в реваскуляризации миокарда

Пожалуй, наиболее сложной клинической ситуацией, в которой ПАК необходимо применять не в качестве монотерапии, а в комбинации с одним или двумя антиагрегантами, является выполняемая больным с ФП на фоне ишемической болезни сердца реваскуляризация миокарда (пластика и стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование), в плановом порядке или по ургентным показаниям в связи с ОКС. Вполне понятно, что исходно подавляющее большинство таких больных постоянно принимают один из ПАК, прямого или непрямого действия. Стратегия АТТ после ЧКВ для пациентов должна предусматривать и адекватную защиту от тромбоза стента, что достигается назначением одного или двух антиагрегантов, и профилактику ТЭ, для которой назначается ПАК. Очевидно, что такая комбинированная терапия существенно повышает риск кровотечений. Поэтому при назначении так называемых двойной или тройной АТТ необходимо строго придерживаться действующих рекомендаций [1, 2, 19, 20]. Следует отметить, что перед плановым ЧКВ на фоне стабильной ишемической болезни сердца терапию ППАК необходимо отменить как минимум за 12-24 часа до проведения вмешательства. В ходе ЧКВ используется стандартная терапия нефракционированным гепарином или бивалирудином. При ОКС после отмены ППАК назначается нагрузочная доза АСК 150-300 мг + ингибитор $P2Y_{12}$ рецепторов. Далее при ОКС с подъемом сегмента ST, независимо от времени приема последней дозы ППАК, необходимо введение парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина, эноксапарина или бивалирудина, но не фондапаринукса). При необходимости фибринолиза начало терапии возможно только при нормальных значениях коагуляции и низкой концентрации ППАК в плазме крови. При ОКС без подъема сегмента ST начинают терапию фондапаринуксом или эноксапарином через ≥ 12 часов после приема последней дозы ППАК. В более срочных ситуациях следует провести ЧКВ.

После ЧКВ назначается тройная или двойная АТТ. В рамках такой комбинированной терапии выбирается более низкая доза ППАК (апиксабан 2,5 мг дважды в сутки, дабигатрана этексилат 110 мг дважды в

сутки или ривароксабан 15 мг однократно), АСК в суточной дозе 75-100 мг, клопидогрел в суточной дозе 75 мг. Если в качестве ПАК выбирается варфарин, МНО поддерживается в диапазоне от 2,0 до 2,5. Схемы применения препаратов после вмешательства (рис. 8.6, 8.7) отличаются большой вариативностью и зависят от двух важных обстоятельств: риска кровотечений, определяемого по шкале HAS-BLED (и дополнительным шкалам) и от того, экстренным или плановым является ЧКВ. Как можно видеть, при плановом стентировании, вне зависимости от риска кровотечения, тройная терапия назначается на 1 месяц. Далее при низком риске кровотечений на следующие 11 месяцев терапия становится двойной: исключается АСК. Через 1 год отменяется клопидогрел, т.е. лечение продолжается как монотерапия ППАК в полной дозе. При высоком риске кровотечений двойная терапия ППАК и клопидогрелом продолжается в течение 5 месяцев, а далее следует монотерапия ППАК.

При ЧКВ, связанном с ОКС, тройная терапия назначается на 6 месяцев при низком и 1 месяц - при высоком риске кровотечений. Ее сменяет двойная АТТ, которая продолжается до 1 года. Через 12 месяцев отменяется второй антиагрегант, клопидогрел: сохраняется один ППАК в полной дозе.

Общими во всех случаях являются следующие правила:

- оптимальным для ЧКВ считается радиальный доступ;
- блокаторы рецепторов $P2Y_{12}$ прасугрел и тикагрелор не являются альтернативой клопидогрелу, т.к. не имеют пока достаточной доказательной базы (исключения мы рассмотрим ниже);
- при смене тройной терапии на двойную преимущество отдается клопидогрелу: отменяется АСК;
- при переходе к монотерапии ППАК препарат назначается в полной дозе (апиксабан 5 мг дважды в сутки, дабигатрана этексилат 150 мг дважды в сутки, ривароксабан 20 мг однократно);
- для защиты желудка целесообразно применять ингибиторы протонной помпы (предпочтительно пантопразол или рабепразол, минимально снижающие эффективность клопидогрела).

Представленные схемы АТТ в некоторых случаях могут меняться в зависимости от целого ряда обстоятельств (рис. 8.8). Так, при ЧКВ после ОКС при определении тактики антитромботического лечения особенно важна индивидуальная оценка соотношения рисков кровоте-

чения и ишемических осложнений. Продолжительность тройной комбинированной терапии может быть сокращена при некорректируемом высоком риске кровотечений, а также низком риске атеротромботических событий. В некоторых случаях при высоком риске кровотечений от тройной терапии можно отказаться совсем, заменив ее двойной. Более того, при сумме баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc 1 у мужчин или 2 у женщин в сочетании с повышенным риском кровотечения возможен отказ от ПАК в пользу назначения двойной антиагрегантной терапии. В свою очередь, увеличение продолжительности комбинированной терапии возможно при использовании стентов с лекарственным покрытием первого поколения, а также при высоком риске атеротромботических событий и низком - кровотечений. Риск атеротромбоза оценивается при плановом ЧКВ по шкалам REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) и SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), а при ОКС - по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). В особых случаях комбинированная терапия может продолжаться более 1 года: например, при стентировании ствола левой коронарной артерии или бифуркационном стентировании.

Вполне понятно, что в связи с высоким риском кровотечений нужно стремиться свести трехкомпонентную АТТ к минимуму. Такая возможность в последнее время появилась в связи с опубликованными результатами многоцентровых исследований PIONEER AF-PCI [21] и RE-DUAL PCI [22], посвященных эффективности и безопасности, соответственно, ривароксабана и дабигатрана этексилата. В первом из них было показано, что назначение низкой дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в день) и ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов (клопидогрел или тикагрелор), либо очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) и двойной антиагрегантной терапии, сопровождается снижением риска клинически значимых кровотечений по сравнению со стандартной тройной терапией, включающей варфарин и два антиагреганта. Во втором оказалось, что назначение двойной терапии, включающей дабигатрана этексилат 110 мг или 150 мг дважды в сутки в комбинации с ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов (клопидогрел или тикагрелор) в сравнении со стандартной тройной терапией, включающей варфарин, при одинаковой эффективности также достоверно более безопасна. Важное значение в данном случае имеет и

то, что в этих исследованиях продемонстрирована возможность использования в качестве антиагреганта не только клопидогрела, но и более эффективного ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов тикагрелора. Следует сказать, что в ближайшее время ожидается завершение похожих многоцентровых исследований AUGUSTUS (с апиксабаном) и ENTRUST AF-PCI (с эдоксабаном), в которых можно рассчитывать на сходные результаты. Особенно актуальной замена тройной АТТ на двойную представляется для пациентов с высоким риском кровотечений.

В каждом конкретном случае выбор АТТ должен зависеть от совокупного риска тромбоза и кровотечений.

К ФР тромбоза относятся:

- ИМ или тропонин-позитивный ОКС в анамнезе;
- сахарный диабет;
- хроническая болезнь почек с КК ≤ 60 мл/мин;
- тромбоз стента в анамнезе;
- курение в настоящее время.
- множественные (три и более) стенты;
- большая длина поражения (> 60 мм стентирования);
- сложные поражения (бифуркационное стентирование или стентирование хронической окклюзии);
- стентирование ствола или проксимального отдела передней нисходящей ветви;
- многососудистое ЧКВ.

ФР кровотечения - это:

- потребность в ПАК в дополнение к двойной антиагрегантной терапии;
- возраст старше 75 лет;
- анемия с уровнем гемоглобина < 110 г/л;
- хроническая болезнь почек с КК < 40 мл/мин;
- низкая масса тела (< 60 кг);
- госпитализация из-за кровотечения в течение предыдущего года;
- инсульт или внутричерепное кровотечение в анамнезе;
- необходимость в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов или преднизолона.

В тех случаях, когда больному с ФП выполняется аортокоронарное шунтирование в плановом порядке, двойную АТТ с ПАК и, как прави-

ло, АСК, обычно назначают на 6 месяцев (реже на 3 месяца, при очень высоком риске кровотечений - на 1 месяц) с последующим переходом к монотерапии ПАК. При аортокоронарном шунтировании больным, перенесшим ОКС или ЧКВ в течение ближайшего года, тройная АТТ может быть назначена на 4 недели, далее - двойная АТТ до 12 месяцев. При высоком риске кровотечений возможно использование только двойной АТТ. Если пароксизм ФП продолжительностью не < 48 часов впервые развился в послеоперационном периоде (или возникла рецидивирующая ФП), двойная АТТ рекомендуется в течение 3-х месяцев. Далее - в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов, а также в соответствии со шкалой CHA_2DS_2-VASc. Необходимо отметить, что схема АТТ после реваскуляризации миокарда должна быть определена непосредственно после вмешательства, в условиях стационара, на ближайшие 12 месяцев.

8.9. Антикоагуляция при фибрилляции предсердий: решенные и нерешенные вопросы

Особой клинической ситуацией, нередко вызывающей существенные затруднения, является выбор АТТ для онкологических больных с ФП. Известно, что у них повышен риск и ТЭ, и кровотечений. Выбор должен осуществляться индивидуально для каждого пациента, с учетом особенностей его онкологического заболевания и характера его лечения, совместно онкологом и кардиологом. Помимо рисков ТЭ и кровотечений, должны приниматься во внимание такие факторы, как наличие метастазов в печени, возможная коагулопатия, нарушение функции почек и печени. На выбор оптимальной АТТ могут оказать влияние тромбоцитопения, предполагаемое хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, наличие центрального венозного катетера и многое другое. Практически все онкологические больные для профилактики желудочно-кишечных кровотечений должны получать ингибиторы протонной помпы и/или блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов. В ходе лечения должны быть учтены возможные межлекарственные взаимодействия. Нередко возникает необходимость в снижении дозы ПАК или даже прерывании лечения (при кровотечении, снижении уровня тромбоцитов < 50 000, нарушении функции почек).

Стандартной считается терапия варфарином как наиболее изученным ПАК. При отсутствии возможности пероральной терапии

рекомендуются низкомолекулярные гепарины. К настоящему времени существуют лишь отдельные небольшие работы, в которых оценивалась эффективность и безопасность ППАК. В качестве примера можно привести ретроспективное исследование клиники Memorial Sloan Kettering Cancer Center [23], продолжавшееся около двух лет. 163 больных с различными онкологическими заболеваниями (рак легких, рак молочной железы, урогенитальный рак, рак желудочно-кишечного тракта, онкогематологические заболевания и др.) и ФП получали ривароксабан в стандартной дозе. Эффективность и безопасность препарата полностью соответствовали таковой в исследовании ROCKET-AF. Таким образом, назначение ППАК онкологическим больным возможно, выбор между ними и варфарином может быть сделан с учетом предпочтений пациента.

Антикоагуляция у пациентов с ФП и онкологическими заболеваниями - далеко не единственная проблема, в рамках которой имеющаяся доказательная база не позволяет однозначно сформулировать представления о риске и пользе терапии, в частности, о возможности применения ППАК. Один из разделов европейских и российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП назван «Пробелы в доказательной базе». Почти половину этого раздела составляет описание трудностей, возникающих при выборе АТТ. Так, например, в настоящее время широко обсуждается целесообразность назначения ПАК больным с имплантированными антиаритмическими устройствами, у которых ФП не выявлена, но при опросе устройства обнаружены эпизоды частого предсердного ритма (устройство не может отличить ФП от эктопической предсердной тахикардии). Более того, не исключено, что больным без ФП, но с фокусной предсердной тахикардией, назначение ПАК также является обоснованным.

Нельзя считать достаточно убедительной доказательную базу для назначения ППАК (ингибиторов Ха фактора) пациентам с КК в диапазоне 15-29 мл/мин: такие больные не включались в исследования ROCKET-AF и ARISTOTLE. Тем более не определена эффективность и безопасность ППАК у больных с тяжелой хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе. Не существует единого мнения о возможности замены антикоагулянтной терапии окклюзией ушка левого предсердия пациентам с высоким риском кровотечений и противопоказаниями к лечению

ПАК. Еще один не решенный до конца вопрос - возможность возобновления приема ПАК после серьезных кровотечений.

В последнее время подвергаются сомнению представления о продолжительности существующего при восстановлении синусового ритма временного «диапазона безопасности», составляющего 48 часов, в рамках которого риск ТЭ считается низким. Возможно, в перспективе он будет сокращен до 24 или даже 12 часов. Непростой для выбора оптимальной АТТ является клиническая ситуация, когда пациенты с ФП и выраженным каротидным атеросклерозом подвергаются стентированию или эндартерэктомии. Не определена достаточно убедительно, как уже упоминалось выше, возможность использования ППАК для лечения больных с биологическими протезами клапанов, умеренным аортальным стенозом, ревматическими митральными пороками. Без сомнения, не прекратятся исследования, которые позволят определить, на какой срок все-таки необходима терапия ПАК после успешной КА ФП, но при высоком риске ТЭ: представления о том, что такое лечение необходимо продолжать «неопределенно долго», с высокой долей вероятности претерпят изменения.

Завершить главу, посвященную АТТ при ФП, хотелось бы теми кратко сформулированными положениями европейских и российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП 2016-2017 г.г., которые, напротив, четко определены и не вызывают сомнений:

- терапия ПАК необходима для всех пациентов с ФП, за исключением имеющих низкий риск по шкале CHA_2DS_2-VASc или с противопоказаниями к их назначению;
- следует применять ПАК у пациентов с трепетанием предсердий так же, как и при ФП;
- у пациентов с ФП необходимо снизить уровень всех модифицируемых ФР кровотечения, в том числе путем коррекции артериальной гипертензии, минимизации длительности и интенсивности сопутствующей терапии антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами, лечения анемии и выявления источников кровопотери, поддержания стабильного МНО при приеме антагонистов витамина К и ограничения употребления алкоголя;
- нельзя использовать антиагреганты для профилактики ИИ при ФП;
- не следует прекращать окончательно использование ПАК у пациентов

с ФП, за исключением случаев, когда данное решение приято мультидисциплинарной командой;

• нельзя выполнять кардиоверсию или КА без назначения ПАК, если тромб в предсердии не был исключен при проведении чреспищеводной эхокардиографии.

Литература

1. 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(38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.

2. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ). В кн: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М: - ВНОА - 2017 - с. 464-701.

3. Raviele A. Should We Switch Patients Who Appear to Be Optimally Anticoagulated on Warfarin to DOACs? JACC V72, N12, 2018, 1366 - 8.

4. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M. et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:968-77.

5. Alam M., Bandeali S.J., Shahzad S.A., Lakkis N. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Mar;10(3):283-91. doi: 10.1586/erc.12.8.

6. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018; 39(16): 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

7. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.

8. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvularatrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.

9. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J.J. et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

10. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet 2015; 385: 2288-2295.
11. Savelieva I., Camm A.J. Practical Considerations for Using Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. Clin. Cardiol. 37, 1, 32-47 (2014).
12. Mountfort K. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation - Outcomes and Future Directions. Reviewed for accuracy by: J.Camm, G.Lip, A.Goette, J-Y. Le Heuzey. Arrhythmia and Electrophysiology Review, 2014;3(3):194-200.
13. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. JACC. 2017 Nov 28;70(21):2621-2632. doi: 10.1016 /j.jacc. 2017. 09. 1087.
14. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/ EHRA/ ECAS/ APHRS/ SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017 Oct;14(10):e275-e444. doi: 10.1016/ j.hrthm. 2017.05.012.
15. Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С. Антикоагуляция при катетерной абляции фибрилляции предсердий: рекомендации и реальная клиническая практика. Вестник аритмологии, 2017, Том 90, с.5-6.
16. Ezekowitz M.D., Pollack C.V., Halperin J.L. et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. Eur Heart J. 2018 Aug 21;39(32):2959-2971. doi: 0.1093/eurheartj/ehy148.
17. Wolf P., Abbott R., Kannel W. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. Arch Intern Med. 1987; 147: 1561-1564.
18. Steinberg J.S., Varma N., Cygankiewicz I. et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/ telemetry. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017 May;22(3). doi: 10.1111/ anec.12447.
19. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. 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 the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.

20. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 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). Eur Heart J. 2018; 39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
21. Gibson C.M., Pinto D.S., Chi G. et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. Circulation. 2017; 135(4): 323-333. doi: 10.1161/circulationaha.116.025783.
22. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017; 377(16): 1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
23. Laube E.S., Yu A., Gupta D. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Active Cancer. Am J Cardiol. 2017 Jul 15;120(2):213-217. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.009.

Тестовые вопросы

1. При лечении фибрилляции предсердий основными преимуществами прямых пероральных антикоагулянтов перед варфарином в целом являются:

a) большая эффективность и большая безопасность
b) большая эффективность и сравнимая безопасность
c) сравнимая эффективность и большая безопасность

2. Назначение пероральных антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий обязательно при количестве баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc:

a) ≥ 1 для мужчин и ≥ 2 для женщин
b) ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин
c) ≥ 3 для мужчин и ≥ 4 для женщин

3. При лечении пациента с трепетанием предсердий и высоким риском тромбоэмболий:

a) может быть назначена АСК
b) могут быть назначены прямые пероральные антикоагулянты в сниженной дозе

c) антикоагулянтная терапия такая же, как при фибрилляции предсердий

4. Пациенту с фибрилляцией предсердий и механическим протезом клапана сердца для профилактики тромбоэмболических осложнений может быть назначен:

a) только варфарин
b) любой пероральный антикоагулянт
c) только апиксабан

5. Назначение пероральных антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий влечет за собой дополнительный риск кровотечений при следующих обстоятельствах:

a) возраст старше 65 лет, инсульт в анамнезе, анемия.
b) тромбоцитопения, онкологическое заболевание, артериальная гипертензия.
c) почечная недостаточность, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, кровотечение в анамнезе.
d) все ответы правильные

6. При продолжительности фибрилляции предсердий > 48 часов синусовый ритм может быть восстановлен, если:

a) пациент получает пероральные антикоагулянты не менее 3-х недель при высокой приверженности к лечению
b) отсутствуют тромбы в ушке левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии
c) оба ответа правильные

7. После восстановления синусового ритма у пациента с пароксизмом фибрилляции предсердий рекомендуемая продолжительность обязательного приема пероральных антикоагулянтов вне зависимости от количества баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc составляет:

a) 2 недели
b) 4 недели
c) 2 месяца

8. После успешно выполненной катетерной аблации фибрилляции предсердий пациент с высоким риском тромбоэмболий должен получать пероральные антикоагулянты:

a) 4 недели
b) 8 недель

c) неопределенно долго.

9. Обязательным исследованием для пациентов с криптогенным ишемическим инсультом является:

a) 72-часовое мониторирование ЭКГ
b) церебральная ангиография
c) электроэнцефалография

10. После чрескожного вмешательства у пациентов с фибрилляцией предсердий в составе тройной терапии из числа ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов может быть использован:

a) клопидогрел
b) тикагрелор
c) прасугрел
d) любой из перечисленных

ГЛАВА 9.

Н.Б.Перепеч, И.Е.Михайлова

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Список сокращений

АВК - антагонисты витамина К
АСК - ацетилсалициловая кислота
ДИ - доверительный интервал
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
МНО - международное нормализованное отношение
ОР - отношение рисков
ППАК - прямые пероральные антикоагулянты
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
ФП - фибрилляция предсердий
ФВ - фракция выброса
ХСН - хроническая сердечная недостаточность

Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается увеличением вероятности венозного и внутрисердечного тромбоза, а следовательно - повышением риска тромбоэмболий. Увеличение тромбогенного потенциала, свойственное пациентам с ХСН, обусловлено нарушениями внутрисердечной гемодинамики, эндотелиальной дисфункцией, приводящей к увеличению адгезивности сосудистой стенки, повышением активности провоспалительных цитокинов, усилением экспрессии протромботических факторов и подавлением синтеза естественных антикоагулянтов. Тромбообразованию способствуют также реологические изменения и усиление агрегационной способности тромбоцитов [1]. К факторам риска тромбоза у больных с ХСН относятся дегидратационная терапия и постельный режим. Основные патогенетические факторы тромбоза при сердечной недостаточности представлены на рис. 9.1. Эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске развития обусловленных тромбозом патологических состояний у па-

циентов с сердечной недостаточностью: внезапной смерти, инсультов, системных тромбоэмболий.

Несмотря на то, что лекарственные препараты, воздействующие на систему гемостаза, не относятся к числу основных средств фармакотерапии ХСН, антикоагулянты нередко применяются в составе комплексного лечения больных с ХСН в качестве дополнительных лекарственных препаратов для снижения риска тромбоэмболических осложнений и улучшения прогноза. Антиагреганты не оказывают положительного влияния на течение ХСН и поэтому рассматриваются как вспомогательные лекарственные средства, которые назначаются при наличии заболеваний, для лечения которых они необходимы.

9.1. Антикоагулянты в терапии хронической сердечной недостаточности

Применение антикоагулянтов в составе фармакотерапии ХСН определяется рядом индивидуальных особенностей пациента: наличием или отсутствием венозного тромбоза, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), внутрисердечного тромбоза, фибрилляции предсердий (ФП), длительностью постельного режима.

В Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2017 г. [2] отмечается, что при наличии венозного тромбоза или высоком риске его развития, ТЭЛА, а также в случаях гемодинамической декомпенсации, требующей соблюдения постельного режима в течение 3-х суток и более, больным с ХСН II-IV функционального класса и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 40% для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и уменьшения вероятности госпитализаций должно быть рассмотрено назначение гепарина или низкомолекулярных гепаринов на срок, как минимум, 7 дней (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Обычно применяется эноксапарин подкожно, по 40 мг в сут. Возможно применение дальтепарина, хотя профилактическое действие этого препарата считается более слабым. После завершения гепаринотерапии рекомендуется перевод пациента на прием антагонистов витамина К (АВК) под контролем величины международного нормализованного отношения (МНО) или «новых» прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК) (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). У пациентов с венозным тромбозом и ТЭЛА вместо

лечения гепарином с последующим переводом на ППАК возможно применение апиксабана по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней с последующим переводом на 5 мг 2 раза в день или ривароксабана по 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня с последующим переводом на 20 мг 1 раз в день (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). Длительность антикоагулянтной терапии при первом эпизоде венозного тромбоза или ТЭЛА должна составлять не менее 3 месяцев (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), а при повторных эпизодах должна быть более продолжительной (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). У пациентов с внутрисердечным тромбозом применение ППАК должно быть рассмотрено (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A).

В исследовании COMPASS [3] было показано, что применение комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день по сравнению с монотерапией АСК у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или атеросклерозом периферических артерий позволяет снизить риск больших сердечно-сосудистых событий, включающих сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, но увеличивает риск кровотечений. В подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ХСН эффективность терапии ривароксабаном была одинаковой. Однако показатель «чистой выгоды», отражающий суммарный риск значимых сердечно-сосудистых событий и тяжелых кровотечений, у больных с ХСН оказался больше. Позднее было выполнено исследование COMMANDER-HF [4], в которое были включены 5 022 пациента с ХСН вследствие ИБС, ФВ левого желудочка менее 40%, синусовым ритмом и недавней (в пределах 21 суток) госпитализацией в связи с декомпенсацией ХСН. Комбинированная первичная конечная точка в этом исследовании включала смерть от любой причины, ИМ и инсульт. Средняя длительность наблюдения составила 21,1 месяца. У пациентов, получавших и не получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, частота первичной конечной точки достоверно не различалась. Анализ частоты входящих в ее состав событий показал, что применение ривароксабана не повлияло на риск смерти от всех причин, но риск развития ИМ и инсульта на фоне его приема был ниже, чем в группе плацебо.

В настоящее время ХСН с синусовым ритмом не рассматривается как показание к применению ППАК. В Российских национальных ре-

комендациях по диагностике и лечению ХСН 2017 г. [2] указано, что при отсутствии признаков внутрисердечного тромба назначение ППАК больным с симптомной ХСН и синусовым ритмом не рекомендуется, т.к. их применение в данной ситуации не влияет на риск тромбоэмболий, но увеличивает риск кровотечений.

По данным крупных рандомизированных клинических исследований, частота ФП увеличивается по мере нарастания тяжести клинических проявлений ХСН, достигая 49,8% у пациентов с ХСН IV функционального класса [5]. В среднем, ФП регистрируется у 30-40% больных с симптомной ХСН. В соответствии с Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2017 г. [2], ППАК должны быть назначены больным с ХСН II-IV функционального класса для снижения риска смерти и госпитализаций при ФП (класс рекомендаций I, уровень доказанности А).

В повседневной практике для расчета риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий используется шкала CHA_2DS_2-VASc. Если сумма баллов составляет 1 балл, применение пероральных антикоагулянтов считается предпочтительным, а при сумме 2 балла и более - обязательным. Наличие застойной сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка оценивается в 1 балл. Поэтому даже при отсутствии других факторов риска таким больным показано лечение пероральными антикоагулянтами. Во многих исследованиях были получены подтверждения того, что по сравнению с варфарином ППАК являются более эффективными и более безопасными средствами предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Подгруппа пациентов с ХСН была наиболее представительной (64%) в исследовании ROCKET-AF, которое было посвящено изучению клинической эффективности и безопасности ривароксабана [4].

По мнению европейских [7] и российских [2] экспертов, при выборе антикоагулянта для длительной терапии ХСН со сниженной и сохраненной ФВ при сочетании с ФП следует предпочесть ППАК, а не АВК, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений, преимущественно внутричерепных (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В). Применение ППАК противопоказано при наличии искусственных механических клапанов сердца и умеренном-тяжелом

митральном стенозе, а также, вне зависимости от риска тромбоэмболий, у больных с ФП и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м². В этих случаях назначаются АВК.

При острой декомпенсации ХСН антикоагулянты рекомендуются пациентам, не имеющим противопоказаний, для снижения риска венозных тромбозов и ТЭЛА (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [7].

9.2. Антиагреганты в терапии хронической сердечной недостаточности

По данным различных эпидемиологических исследований, ИБС является причиной развития систолической дисфункции левого желудочка и ХСН примерно в 70% случаев. Частота клинически манифестирующих ИМ при ХСН ишемической этиологии относительно невелика и составляет 2-4% в год, однако ишемия миокарда [8] и внутрикоронарные тромбозы [9] рассматриваются среди основных причин внезапной сердечной смерти у пациентов этой группы.

Вероятность ишемического инсульта у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и синусовым ритмом в большой мере зависит от давности и тяжести сердечной недостаточности и составляет от 1% в год при легкой - умеренной симптоматике до 4% в год у пациентов с тяжелой ХСН. В течение первого года от манифестации ХСН ишемические инсульты регистрировались с частотой 18 случаев на 1 000 пациентов, а к 5 году наблюдения - до 47 случаев на 1 000 пациентов [10].

Практика назначения антиагрегантов пациентам с ХСН и синусовым ритмом основывается на общем представлении об их роли во вторичной профилактике атеротромботических осложнений. Проспективные исследования антиагрегантной терапии у пациентов с ХСН и синусовым ритмом малочисленны и пользы рутинного применения антитромбоцитарных средств у этой категории пациентов до настоящего времени не продемонстрировано. В пилотном исследовании WASH (Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure) 279 пациентов с систолической ХСН были рандомизированы в группы без антитромботического лечения (26% пациентов), приема АСК в дозе 300 мг в день (32% пациентов) или варфарина (26% пациентов, целевое МНО - 2,5). ХСН ишемического генеза была у 60% участников исследования, ФП регистрировалась в 4-7% случаев. Частота развития событий первичной конечной

точки (смерть, ИМ, инсульт) на фоне приема АСК или варфарина не отличалась от таковой в группе плацебо. Кроме того, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, в группе лечения АСК отмечалось в 2 раза больше смертей или госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам в первый год лечения, а также госпитализаций из-за декомпенсации ХСН (p = 0,044) [9]. Результаты post-hoc анализов исследований WASH [11] и WATCH [12] также показали, что прием АСК ассоциируется с увеличением госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью. Приведенные данные свидетельствовали против рутинного назначения антиагрегантов пациентам с ХСН.

В течение длительного времени возможное взаимодействие между АСК и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента рассматривалось как причина снижения эффективности последних и увеличения числа декомпенсаций ХСН. Впервые на возможность такого взаимодействия указали результаты исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction). В этом исследовании антитромбоцитарные средства применялись у 46,3% из 6797 пациентов и назначение антиагрегантов существенно уменьшало смертность от всех причин (скорректированное отношение рисков - ОР - 0,82, 95% доверительный интервал - ДИ - 0,73-0,92, p=0,0005) и риск смерти или госпитализации по причине ХСН (скорректированное ОР - 0,81, 95% ДИ - 0,74-0,89, p<0,0001) [13]. Однако в подгруппе пациентов, получавших одновременно эналаприл и антиагреганты, снижения смертности не наблюдалось. Свидетельство негативного взаимодействия АСК с эналаприлом было получено также в исследовании CONSENSUS II (Co-operative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) [14]. В качестве механизмов, потенциально способных увеличивать вероятность декомпенсации ХСН на фоне применения АСК, рассматривалось ингибирование циклооксигеназы в клетках сосудистой стенки, подавление синтеза простациклина, потенцирование эндотелий-зависимой вазоконстрикции и задержка натрия и воды. Следует иметь в виду, что в ранних исследованиях применялись высокие дозы АСК - до 300 мг в сутки. При использовании рекомендованных в настоящее время малых доз клинически значимое взаимодействие АСК с циклооксигеназой эндотелиоцитов и влияние на активность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента представляется маловероятным. При анализе данных более 2000 пациентов с ХСН и ФП, участ-

вовавших в исследовании ACTIVE W, не было получено доказательств того, что антиагреганты как-либо уменьшают положительные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [15]. Гипотеза о неблагоприятном влиянии АСК на эффективность блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не подтвердилась и в исследовании WARCEF - самом крупном из проспективных рандомизированных клинических исследований, непосредственно сравнивавших варфарин и АСК у пациентов с систолической ХСН и синусовым ритмом, получавших оптимальное лечение сердечной недостаточности [16].

В последние годы опубликованы результаты нескольких мета-анализов, посвященных антитромботической терапии у пациентов с ХСН. Существенных преимуществ какого-либо антитромботического препарата по сравнению с другими, а также по сравнению с плацебо, обнаружено не было. В мета-анализе данных исследований WASH и WATCH было подтверждено увеличение риска госпитализаций из-за ХСН на фоне применения АСК по сравнению с терапией варфарином, клопидогрелом или отсутствием антитромботической терапии [17]. В этом мета-анализе и систематическом обзоре [18] была также отмечена тенденция к ухудшению выживаемости пациентов с ХСН при проведении любой антитромботической терапии по сравнению с отсутствием таковой. При совместном анализе результатов исследований HELAS и WASH на фоне применения АСК также отмечалось несущественное увеличение смертности (n=295, ОР - 1,33, 95% ДИ - 0,84-2,11, p=0,22) по сравнению с отсутствием антитромботической терапии [17]. Однако в более позднем и масштабном исследовании WARCEF [16] были получены прямо противоположные результаты: в группе лечения АСК по сравнению с плацебо не наблюдалось увеличения частоты госпитализаций из-за декомпенсации ХСН (n=295, ОР - 1,20, 95% ДИ - 0,40-3,60, p=0,75), а по сравнению с варфарином отмечалось даже уменьшение числа госпитализаций в связи с ХСН. Существенного влияния антитромбоцитарной терапии на смертность пациентов с ХСН в исследовании WARCEF продемонстрировано не было.

Таким образом, в настоящее время нет оснований полагать, что назначение АСК может нанести ощутимый ущерб пациентам с ХСН, но нет и данных, на основании которых можно было бы рекомендовать рутинное назначение антиагрегантов пациентам с ХСН и синусовым ритмом.

Кроме того, не следует забывать, что риск кровотечений, в том числе больших, у пациентов с ХСН достаточно высок и в ряде случаев может превосходить пользу антитромботической терапии [17].

Все экспертные сообщества в настоящее время согласны с тем, что веским основанием для назначения АСК пациентам с ХСН является, прежде всего, документированная ИБС [7, 19, 20]. Доказательств пользы антитромбоцитарных препаратов (в т.ч. аспирина) у пациентов с ХСН без документированной ИБС нет, и при систолической дисфункции левого желудочка неишемического генеза и без тромбов в левом желудочке предлагается не использовать ни антиагреганты, ни варфарин [5, 17, 18]. В Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2017 г. [2] антиагреганты относятся к группе препаратов, не доказавших влияния на прогноз. Текст рекомендаций гласит: «назначение аспирина с классом показаний IIb и уровнем доказанности В может рассматриваться лишь у пациентов, перенесших острый коронарный синдром не более 8 недель назад и подвергнутых процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия». Эксперты Европейского общества кардиологов [7] и Американской ассоциации торакальных врачей [20] не столь строго ограничивают сферу применения антиагрегантов, рекомендуя назначать их пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка и ХСН установленного ишемического генеза в соответствии с рекомендациями по лечению ИБС.

Литература

1. Gurbel P.A., Tantry U.S. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Heart Failure. JACC: Heart Failure ; 2(1):1-14.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная недостаточность 2017;18(1):3-40.
3. Eikelboom J.W., Connoly S.J. Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
4. Zannand F. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm and coronary disease. ESC congress, aug. 2018, Munich.
5. Hynes B.J., Luck J.C., Wolbrette D.L. et al. Atrial fibrillation in patients with heart failure. Curr Opin Cardiol 2003;18(1):32-38.

6. Patel M.R., Mahaffley K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-891.
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2129-2200.doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Stevenson W.G., Stevenson L.W., Midlekauff H.R., Saxon L.A. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. Circulation 1993;33:1424-1426.
9. Uretsky B.F., et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. Circulation 2000;102:611-616.
10. Witt B.J., et al. The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a metaanalysis J Card Fail 2007;13:489-496.
11. Cleland J.G.F., Findlay I., Jafri S., et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic therapies for patients with heart failure. Am Heart J 2004;148:157-164.
12. Massie B.M., Collins J.F., Ammon S.E., et al. WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation 2009;119:1616-1624.
13. Al-Khadra A.S., Salem D.N., Udelson J.E., et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998;31:749-753.
14. Nguyen K.N., Aursnes I., Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). Am J Cardiol 1997;79:115-119.
15. Connolly S., Pogue J., Hart R., et al., ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903-1912.
16. Homma S. et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med 2012;366:1859-1869.
17. Hopper I., Skiba M., Krum H. Updated meta-analysis on antithrombotic therapy in patients with heart failure and sinus rhythm Europ J Heart

Failure 2013;15:69-78. doi:10.1093/eurjhf/hfs171.
18. Lip G.Y., Wrigley B.J., Pisters R. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD003336.
19. Lip G.Y., Ponikowski P., Andreotti F., et al., Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. Eur J Heart Fail 2012;14:681-695.
20. Guyatt G.H., Vandvik P.O., Lincoff A.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines CHEST 2012;141(2):7S-47S.

Тестовые вопросы

1. Укажите антикоагулянт, рекомендованный к длительному применению у пациентов с ХСН и сохраненным синусовым ритмом
   a) варфарин
   b) ривароксабан
   c) дабигатран
   d) апиксабан
   e) антикоагулянты не рекомендуются
2. Какое из перечисленных суждений является правильным?
   a) назначение пероральных антикоагулянтов следует рассмотреть у всех пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий
   b) назначение пероральных антикоагулянтов следует рассмотреть у всех пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий
   c) назначение пероральных антикоагулянтов рекомендуется только пациентам с ХСН и фибрилляцией предсердий, имеющим более 2-х баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc
   d) назначение пероральных антикоагулянтов рекомендуется только пациентам с ХСН и фибрилляцией предсердий, имеющим более 3-х баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc
   e) антикоагулянты не рекомендуются
3. Укажите антикоагулянт, рекомендованный к длительному применению у пациентов с ХСН, фибрилляцией предсердий и механическим протезом аортального клапана

a) варфарин
b) ривароксабан
c) дабигатран
d) апиксабан
e) антикоагулянты не рекомендуются

4. Длительное применение антиагрегантов в лечении пациентов с ХСН, низкой фракцией выброса левого желудочка и синусовым ритмом:

a) абсолютно показано для улучшения прогноза
b) рекомендовано только при доказанной ишемической природе ХСН
c) показано только после острого коронарного синдрома
d) противопоказано, так как ухудшает прогноз

5. При декомпенсации ХСН у пациента с сохраненным синусовым ритмом на время стационарного лечения следует назначить:

a) аспирин
b) аспирин + клопидогрел
c) варфарин
d) один из прямых пероральных антикоагулянтов
e) правильного ответа нет

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

№ п/п	Правильный ответ
Глава 1.	
1.	цитокины
2.	тромбоцитарных рецепторов
3.	0 (I)
4.	дефицит протеина S
5.	венозных тромбозов
6.	приобретенная аутоиммунная тромбофилия
7.	повышается
Глава 2.	
1.	инактивация ЦОГ-1
2.	блокада $P2Y_{12}$ рецепторов
3.	блокада $P2Y_{12}$ рецепторов
4.	прямое воздействие на Ха фактор
5.	прямое воздействие на тромбин
6.	по величине величине АЧТВ
7.	апиксабан
8.	стрептокиназа
9.	требуется более частый контроль МНО в начале лечения
10.	зверобой продырявленный
11.	гинкго
12.	не влияют на фармакокинетику тикагрелора
13.	омепразол ускоряет всасывание, замедляет метаболизм и клиренс варфарина
14.	при совместном назначении прямых пероральных антикоагулянтов с рифампицином антикоагулянтный эффект ослабляется
15.	розувастатин

Глава 3.	
1.	клинических рекомендациях, соотношении польза/риск для пациента
2.	может быть полезен в отдельных группах и при определенных клинических ситуациях
3.	варфарин
4.	VII
5.	VIII
6.	анти-Ха активность плазмы
7.	через 36 часов после первой принятой дозы
Глава 4.	
1.	нет, не надо - пациентка не относится к группе высокого риска развития ПЭ
2.	нет, АСК этому пациенту противопоказана
3.	надо дообследовать пациентку с целью уточнения показаний к антитромбоцитарной терапии
4.	начать приём статинов с достижением уровня ХС ЛПНП менее 1,5 ммоль/л и клопидогрела в дозе 75 мг
5.	дополнить терапию приёмом АСК дозе 75 мг: умеренное снижение СКФ - одно из показаний к назначению АСК у больных с АГ
Глава 5.	
1.	больным, у которых планируется первичное ЧКВ, следует рекомендовать либо клопидогрел в дозе 600 мг, либо тикагрелор в дозе 180 мг, либо прасугрел в дозе 60 мг
2.	12 месяцев
3.	12 месяцев
4.	60 мг 2 раза в день
5.	клопидогрел за 5 сут., прасугрел - за 7 сут., тикагрелор - за 3 сут. до операции
6.	нефракционированный гепарин
7.	фондапаринукс

8.	бивалирудин
9.	ривароксабан
10.	ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев
Глава 6.	
1.	1 месяц
2.	возобновить ДААТ, которая проводилась до коронарного шунтирования
3.	аспирин
4.	возобновить ДААТ в составе аспирин + клопидогрел
5.	пероральный антикоагулянт
6.	варфарин
7.	ничего не менять, продолжить ривароксабан 20 мг в день
8.	через 1 месяц
9.	клопидогрел за 5 дней, прасугрел за 7 дней и тикагрелор за 3 дня
Глава 7.	
1.	многодетекторная спиральная компьютерная томография легких
2.	выраженные расстройства гемодинамики (шок, артериальная гипотензия
3.	в 1,5-2,5 раза выше нормы
4.	ривароксабан, апиксабан
5.	дабигатран, эдоксабан
6.	пациентам с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА
7.	эноксапарин
Глава 8.	
1.	сравнимая эффективность и большая безопасность
2.	≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин
3.	антикоагулянтная терапия такая же, как при фибрилляции предсердий
4.	только варфарин
5.	все ответы правильные
6.	оба ответа правильные

7.	4 недели
8.	неопределенно долго
9.	72-часовое мониторирование ЭКГ
10.	клопидогрел
Глава 9.	
1.	антикоагулянты не рекомендуются
2.	назначение пероральных антикоагулянтов следует рассмотреть у всех пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий
3.	варфарин
4.	рекомендовано только при доказанной ишемической природе ХСН
5.	правильного ответа нет

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 3

ГЛАВА 1.
Т.В.Вавилова, О.В.Сироткина
СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ 5

1.1. Физиологические механизмы функционирования системы гемостаза 6

1.1.1. Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз 6

1.1.2. Плазменное звено гемостаза - коагуляция, антикоагуляция, фибринолиз 10

1.2. Патогенетические механизмы повышенного тромбообразования 13

ГЛАВА 2.
Н.Б.Перепеч, И.Е.Михайлова, С.А.Уразгильдеева
КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 21

2.1. Механизмы действия антиагрегантов 22

2.2. Проблема резистентности к антиагрегантам 25

2.3. Безопасность антиагрегантов 28

2.4. Механизмы действия и фармакокинетика антикоагулянтов 31

2.4.1. Парентеральные антикоагулянты прямого действия 31

2.4.2. Пероральные антикоагулянты непрямого действия 36

2.4.3. Пероральные антикоагулянты прямого действия 38

2.5. Механизмы действия и фармакокинетика фибринолитиков 41

2.5.1. Нефибринспецифичные фибринолитики 41

2.5.2. Фибринспецифичные фибринолитики 42

2.6. Межлекарственные взаимодействия антитромботических препаратов 43

ГЛАВА 3.
Т.В.Вавилова
ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МОНИТОРИНГЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 71

3.1. Лабораторный мониторинг антиагрегантной терапии 72

3.2. Лабораторный мониторинг антикоагулянтной терапии 74

ГЛАВА 4.
В.Д.Шурыгина
АНТИАГРЕГАНТЫ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА 92
ГЛАВА 5.
Н.Б.Перепеч
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ 112
5.1. Механизмы развития и основные следствия коронарного тромбоза 113
5.2. Антитромбоцитарные препараты при обострении и после стабилизации течения ишемической болезни сердца 118
5.3. Антикоагулянты в терапии острого коронарного синдрома 132
5.4. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда 144
ГЛАВА 6. 160
И.Е.Михайлова
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 160
6.1. Антитромботическая терапия при консервативном лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца 160
6.2. Антитромботическая терапия при плановых чрескожных коронарных вмешательствах 163
6.3. Антиагрегантная терапия при плановых операциях коронарного шунтирования 167
6.4. Оценка риска и профилактика кровотечений на фоне антитромботической терапии, возобновление лечения после кровотечений 170
ГЛАВА 7.
Н.Б.Перепеч
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ 187
7.1. Факторы риска венозной тромбоэмболии 188
7.2. Патогенез венозной тромбоэмболии 189
7.3. Диагностика венозных тромбоэмболий 190
7.4. Оценка клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии и риска неблагоприятных исходов 194
7.5. Антикоагулянты в терапии венозных тромбоэмболий 196

7.7. Немедикаментозные методы лечения больных с венозными тромбоэмболиями 209
ГЛАВА 8.
Ю.В.Шубик, М.М.Медведев
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 213
8.1. Общие принципы профилактики тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий 213
8.2. Риск кровотечений при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий пероральными антикоагулянтами 215
8.3. Пероральные антикоагулянты прямого и непрямого действия при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий 218
8.4. Ошибки дозирования, кровотечения на фоне приема пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий 233
8.5. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий при хирургических вмешательствах 237
8.6. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий при кардиоверсии 240
8.7. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и нарушением мозгового кровообращения 241
8.8. Особенности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в реваскуляризации миокарда 246
8.9. Антикоагуляция при фибрилляции предсердий: решенные и нерешенные вопросы 250
ГЛАВА 9.
Н.Б.Перепеч, И.Е.Михайлова
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 258
9.1. Антикоагулянты в терапии хронической сердечной недостаточности 259
9.2. Антиагреганты в терапии хронической сердечной недостаточности 262
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ 269

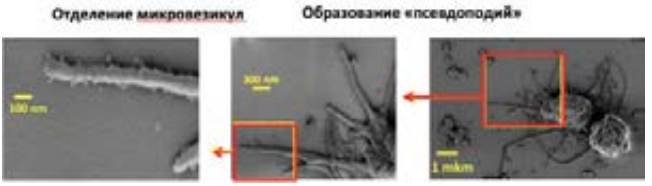


Рис. 1.1. Морфологические изменения тромбоцитов при активации по данным электронной сканирующей микроскопии [3].

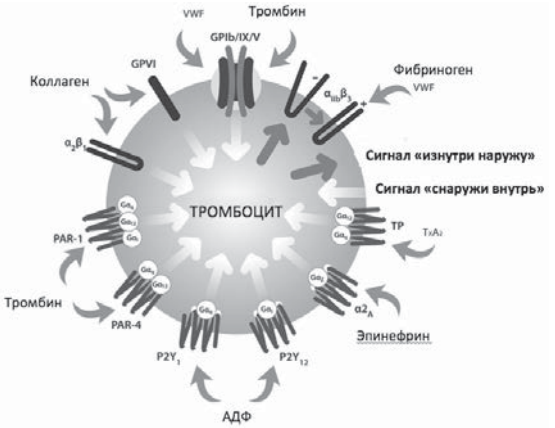


Рис. 1.2. Рецепторный аппарат тромбоцитов, по O'Kennedy N. et al., 2017 с изменениями [4].

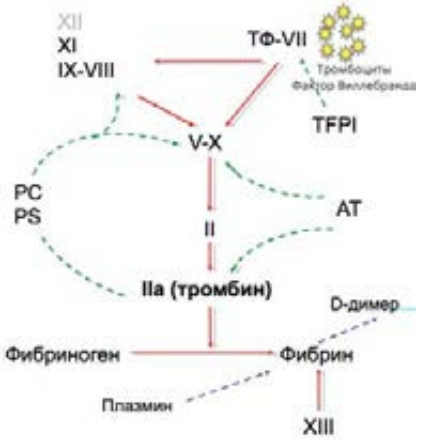


Рис. 1.3. Адаптированная схема гемостатических реакций. Красные стрелки - последовательность активации факторов свертывания, зеленые стрелки - действие основных противосвертывающих белков, синие стрелки - фибринолиз; PC - протеин C, PS - протеин S, TFPI - ингибитор пути тканевого фактора.

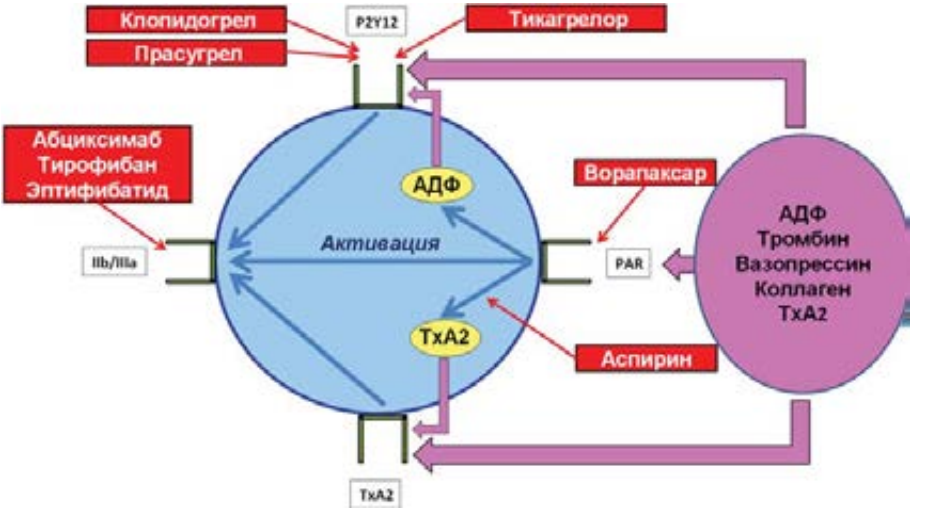


Рис. 2.1. Механизмы действия антиагрегантов.

Рис. 2.2. Антикоагулянты.

Рис. 2.3. Мишени воздействия пероральных антикоагулянтов.

Таблица 2.3.

Изменения плазменной концентрации прямых пероральных антикоагулянтов («площадь под кривой») при некоторых межлекарственных взаимодействиях

Препараты	Механизм взаимодействия	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Субстрат GP-P		Да	Да	Да	Да
Субстрат CYP3A4		Нет	Да (~25%)	Нет (<4%)	Да (~18%)
Амиодарон	Умеренная конкуренция за GP-P	От +12 до +60%	Нет ФК данных	+ 40%	Минимальное влияние
Дигоксин	Конкуренция за GP-P	Не влияет	Не влияет	Не влияет	Не влияет
Дилтиазем	Конкуренция за GP-P и слабое ингибирование CYP3A4	Не влияет	+ 40%	Нет данных	Не влияет
Дронедарон	Конкуренция за GP-P и ингибирование CYP3A4	От +70 до +100%	Нет ФК и ФД данных. С осторожностью	+85% Снизить дозу ОАК на 50%	Среднее влияние. Следует избегать
Хинидин	Конкуренция за GP-P	+ 53%	Нет данных	+77% Инструкция не требует снижения дозы ОАК	Степень увеличения не известна

Верапамил	Конкуренция за GP-P и слабое ингибирование CYP3A4	От +12 до +180% при одновременном приеме	Нет ФК данных	+53% (SR) Инструкция не требует снижения дозы ОАК	Не влияет
Аторвастатин	Конкуренция за GP-P и ингибирование CYP3A4	Нет значимых взаимодействий	Нет данных	Не влияет	Не влияет
Тикагрелор	Конкуренция за gp-P	+25%	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Кларитромицин Эритромицин	Умеренная конкуренция за GP-P, сильное ингибирование CYP3A4	От +15 до +20%	+60% AUG +30%Cmax	+90%	+34% (эритромицин) +54% (кларитромицин)
Рифампицин	Сильный индуктор GP-P /BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	- 66%	-54%	-35%, но с увеличением активных метаболитов	До -50%
Ингибиторы протеаз ВИЧ (например, ритонавир)	Конкуренция за GP-P /BCRP или его индукция, ингибирование CYP3A4	Нет данных	Сильное увеличение	Нет данных	До +153%

Флуконазол	Умеренное ингибирование CYP3A4	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+42% при регулярном приеме
Итраконазол Кетоконазол Вориконазол	Сильная конкуренция за GP-P /BCRP, ингибирование CYP3A4	+140 до +150%	+100%	+87 до +95% (снизить дозу ППОАК на 50%)	До +160%
Посаконазол	слабое-умеренное ингибирование GP-P				
Прочие					
Напроксен	Конкуренция за GP-P Фармакодинамическое увеличение времени кровотечения	Нет данных	+55%	Не влияет	Нет данных
Н2-блокаторы ИПП гидроокись магния-алюминия	Влияние на абсорбцию в ЖКТ	-12- 30%	Не влияет	Не влияет	Не влияет

Зверобой	Индуктор GP-P / BCRP и CYP3A4 / CYP2J2				
Другие препараты, увеличивающие риск кровотечения	Фармакодинамические взаимодействия: антиагреганты, НПВП, кортикостероиды системно, другие антикоагулянты				

Примечание: здесь и в табл. 2.4 и 2.5 ■ красный - противопоказано или не рекомендуется; ■ оранжевый - снизить дозу ППАК (от 150 мг до 110 мг 2 раза в день для дабигатрана, от 20 до 15 мг в день для ривароксабана, от 5 мг до 2,5 мг 2 раза в день для апиксабана); ■ желтый - рассмотреть снижение дозы, если имеются два или более таких фактора; ■ бледно-желтый - осторожность требуется в случае полифармации или при наличии 2 и более факторов риска кровотечений; ■ темно-коричневый - снижение плазменной концентрации ППАК, противопоказание к совместному применению; ■ светло-коричневый: использовать с осторожностью или избегать; инструкции к соответствующим ППАК или мнение экспертов указывают, что совместное назначение возможно, несмотря на снижение плазменной концентрации ППАК, которую считают клинически незначимой (в отсутствии проспективных данных комбинацию следует применять с осторожностью или избегать): ■ синий - инструкция к эдоксабану позволяет совместное назначение, несмотря на снижение концентрации в плазме, которую считают клинически незначимой; белый: не ожидается лекарственных взаимодействий, штриховка - нет клинических или фармакокинетических данных, рекомендации основаны на известных характеристиках препарата (если доступны) или мнении экспертов.

Таблица 2.4.

Ожидаемое влияние основных противосудорожных препаратов на плазменные уровни ППАК

Препараты	Механизм взаимодействия	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Субстрат GP-P		Да	Да	Да	Да
Субстрат CYP3A4		Нет	Да (~25%)	Нет (<4%)	Да (~18%)
Противоэпилептические препараты					
Карбамазепин	Сильный индуктор GP-P / CYP3A4, конкуренция за CYP3A4		-54-80%	-35%	
Этосуксимид	Конкуренция за CYP3A4. Не известно и не предполагается значимых взаимодействий				
Габапентин	Не известно и не предполагается значимых взаимодействий				
Ламотриджин	Конкуренция за GP-P. Не известно и не предполагается значимых взаимодействий				
Леветирацетам	Конкуренция / индукция GP-P				
Окскарбазепин	Конкуренция за gp-P, индуктор CYP3A4				

Фенобарбитал Фенитоин	Сильный индуктор CYP3A4 / GP-P, конкуренция за gp-P				
Прегабалин	Не известно и не предполагается значимых взаимодействий				
Топирамат	Индуктор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4				
Вальпроевая кислота	Индуктор CYP3A4/GP-P				
Зонизамид	Конкуренция за CYP3A4. Не известно и не предполагается значимых взаимодействий				

Таблица 2.5.

Ожидаемое влияние основных противоопухолевых препаратов на плазменные уровни прямых пероральных антикоагулянтов

Препараты	Механизм взаимодействия	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Субстрат GP-P		Да	Да	Да	Да
Субстрат CYP3A4		Нет	Да (~25%)	Нет (<4%)	Да (~18%)
Подавляющие митоз					
Паклитаксел	Умеренный индуктор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Доцетаксел Винкристин Винорелбин	Слабый индуктор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Винбластин	Сильный индуктор GP-P, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Антиметаболиты					
Метотрексат Пуриновые аналоги* Пиримидино-вые аналоги** Пеметрексед	Не ожидается значимых взаимодействий				

Ингибиторы топоизомеразы					
Топотекан Иринотекан	Не ожидается значимых взаимодействий				
Этопозид	Слабый ингибитор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Антрациклины и аналоги					
Доксорубицин	Сильный индуктор GP-P, слабый ингибитор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Идарубицин	Слабый ингибитор CYP3A4, конкуренция за GP-P				
Даунорубицин Митоксантрон	Конкуренция за GP-P. Не ожидается значимых взаимодействий				

Алкилирующие агенты					
Ифосфамид Циклофосфамид Ломустин	Слабый ингибитор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4				
Бусульфан Бендамустин Хлорамбукол Мелфалан Кармустин Прокарбазин Дакарбазин Темозоломид	Конкуренция за CYP3A4 Конкуренция за GP-P Не ожидается значимых взаимодействий				
Производные платины					
Цисплатин Карболатин Оксаплатин	Не ожидается значимых взаимодействий				
Интеркалирующие агенты					
Блеомицин Дактиномицин Митомицин С	Не ожидается взаимодействий				

Ингибиторы тирозинкиназы					
Иматиниб Кризотиниб	Сильный ингибитор GP-P, умеренный ингибитор CYP3A4 Конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Нилотиниб Лапатиниб	Умеренный-сильный ингибитор GP-P, слабый ингибитор CYP3A4 Конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Вемурафениб	Умеренный индуктор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Дазатиниб	Слабый ингибитор CYP3A4 Конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Вандетаниб Сунитиниб	Сильный индуктор GP-P Конкуренция за CYP3A4				
Эрлотиниб Гефитиниб	Конкуренция за CYP3A4, не ожидается значимых взаимодействий				
Моноклональные антитела					
Брентуксимаб	Конкуренция за CYP3A4, не ожидается значимых взаимодействий				

Ритуксимаб Алемтузумаб Цетуксимаб Трастузумаб Бевацизумаб	Не ожидается значимых взаимодействий				
Гормональные препараты					
Абиратерон	Умеренный ингибитор CYP3A4, сильный ингибитор GP-P. Конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Энзалутамид	Сильный индуктор CYP3A4, сильный ингибитор GP-P. Конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Бикалутамид	Умеренный ингибитор CYP3A4				
Тамоксифен	Сильный ингибитор GP-P слабый ингибитор CYP3A4, Конкуренция за CYP3A4				
Анастрозол	Слабый ингибитор CYP3A4				
Флутамид Летрозол Фулвестрант	Конкуренция за CYP3A4, не ожидается значимых взаимодействий				
Ралоксифен Лейпролид Митотан	Не ожидается значимых взаимодействий				

Иммуномодуляторы					
Циклоспорин	Сильный-умеренный ингибитор GP-P, умеренный ингибитор CYP3A4, конкуренция за gp-P/CYP3A4			+73%	
Дексаметазон	Сильный индуктор CYP3A4/ GP-P, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Такролимус	Сильный-умеренный ингибитор GP-P, слабый ингибитор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Преднизолон	Умеренный индуктор CYP3A4				
Сиролимус, Темсиролимус	Слабый ингибитор CYP3A4, конкуренция за CYP3A4/GP-P				
Эверолимус	Не ожидается взаимодействий				

Примечание. В отсутствии данных экспертное мнение основывается на следующих принципах: сильные индукторы CYP3A4 и/или GP-P - не назначать, умеренные индукторы CYP3A4 и/или GP-P - назначать с осторожностью или избегать, сильные ингибиторы CYP3A4 и/или GP-P - не назначать, умеренные ингибиторы CYP3A4 и/или GP-P - использовать с осторожностью, рассмотреть снижение дозы ППАК или другой ППАК, слабые индукторы или ингибиторы CYP3A4 и/или GP-P - требуется осторожность в случаях полифармации или при наличии 2-х и более факторов риска кровотечений; * - пуриновые аналоги: меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, кладрибин, клофарабин, флударабин; ** - пиримидиновые аналоги: флуооурацил, капетикабин, цитарабин, гемцитабин, азацитадин, децитабин.

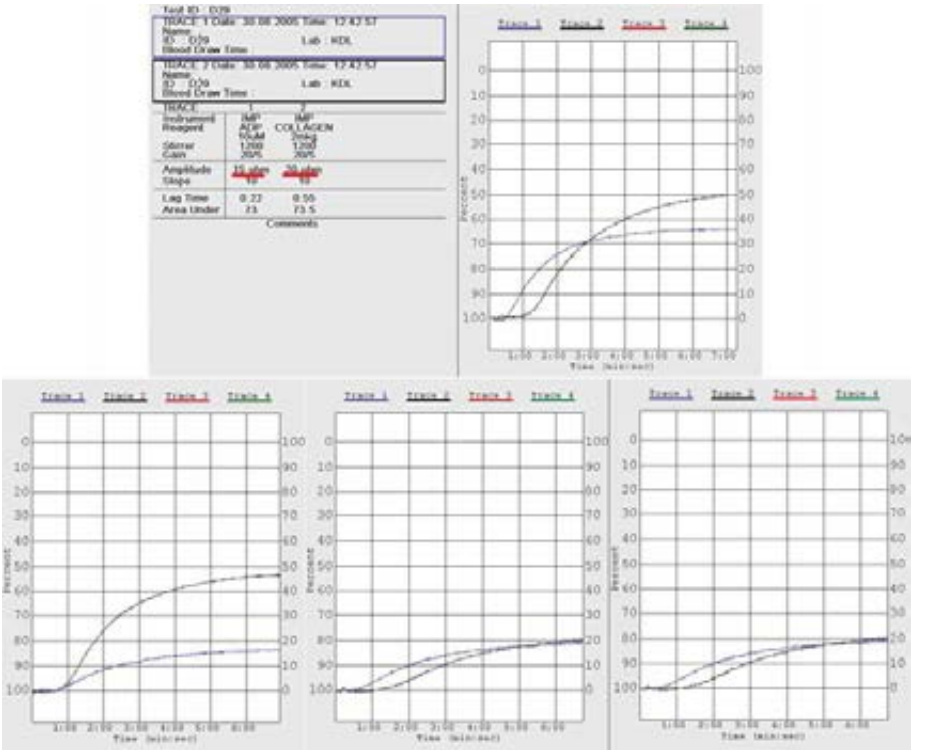


Рис. 3.1. Пример агрегатограммы, выполненной при исследовании цельной крови с помощью импедансного метода у пациента, не получающего антиагреганты (вверху) и у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, 1 - коллаген-индуцированная агрегация (черная линия, trace 1) не изменена, АДФ-индуцированная агрегация (синяя линия, trace 2) снижена - аспирин не эффективен, клопидогрел действует; 2 - адекватное снижение коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации, двойная терапия эффективна; 3 - чрезмерное подавление АДФ-индуцированной агрегации, необходимо оценить риск кровотечений и принять меры к его снижению.

Рис. 5.1. Патогенез острого коронарного синдрома.

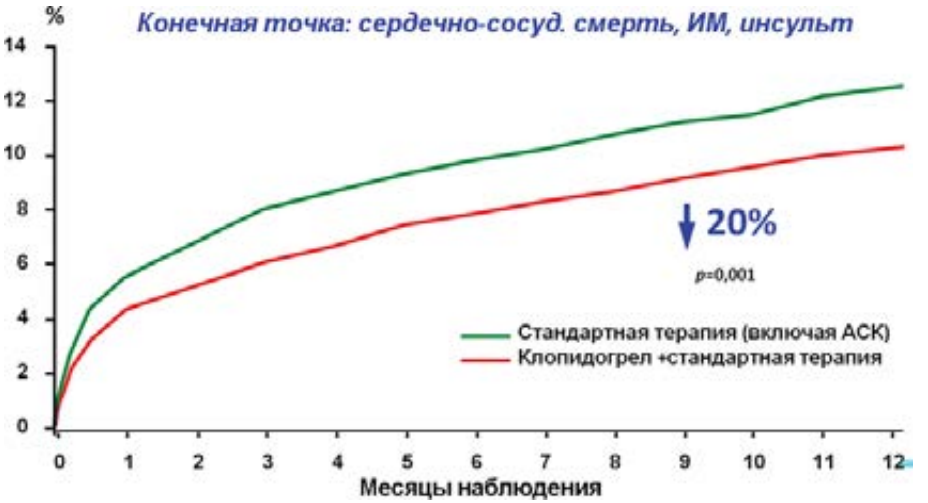


Рис. 5.2. CURE: эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии больных с ОКС без подъема ST.

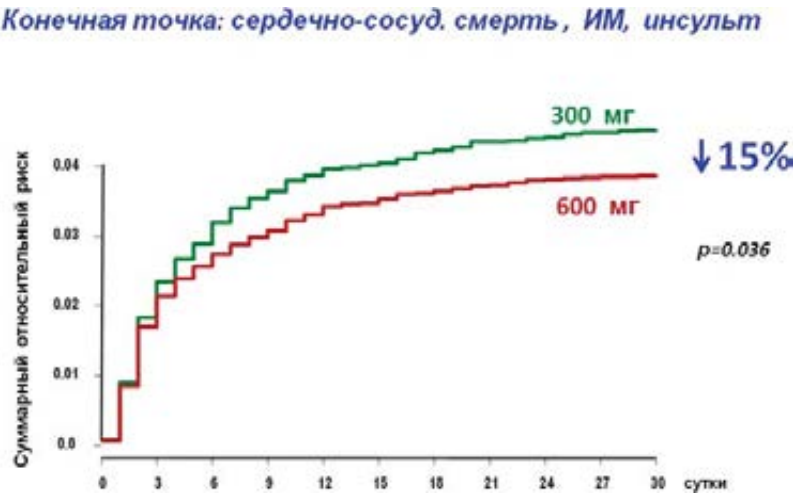


Рис. 5.3. CURRENT-OASIS-7: сравнение эффективности нагрузочных доз клопидогрела при ЧКВ у больных с ОКС.

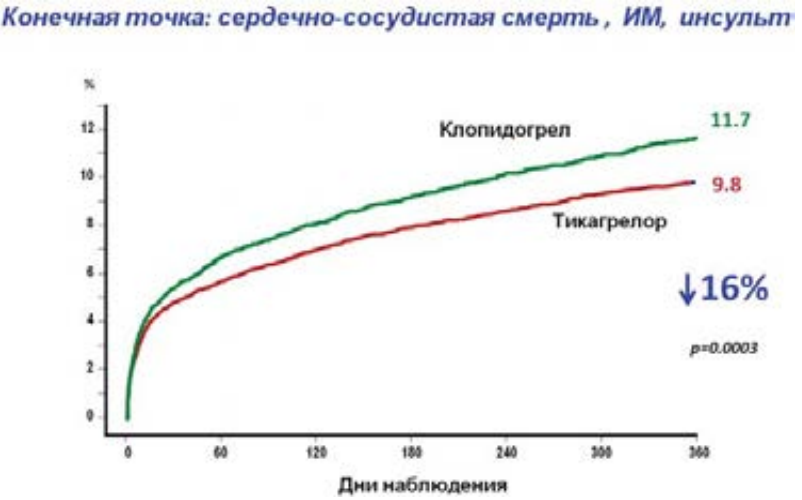


Рис. 5.4. PLATO: сравнение эффективности клопидогрела и тикагрелора у больных с ОКС.

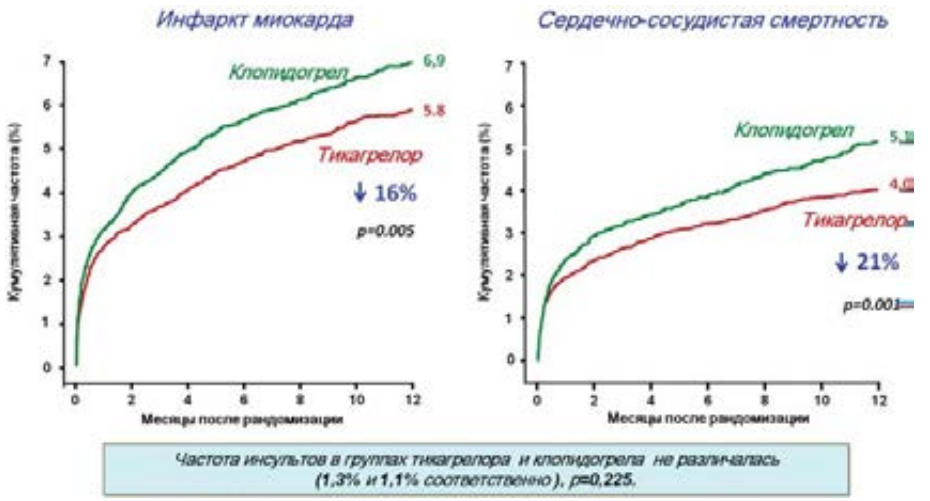


Рис. 5.5. PLATO: вторичные конечные точки.

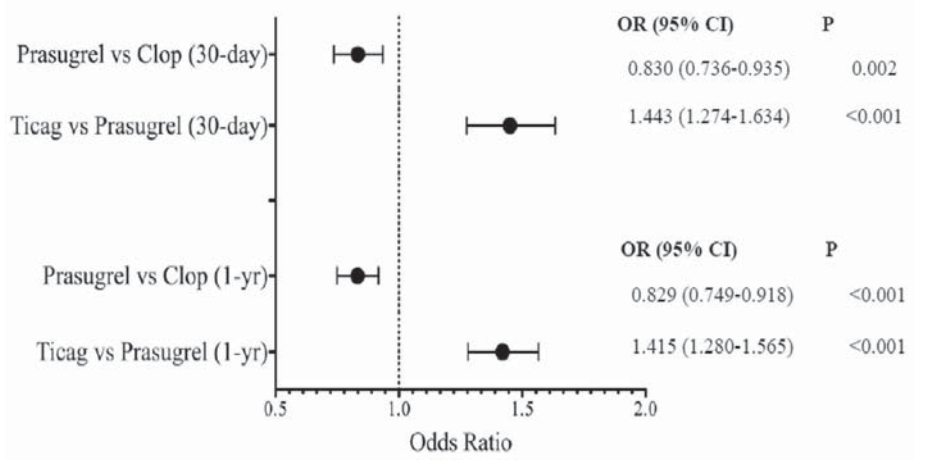


Рис. 5.6. Сравнение клопидогрела, прасугрела и тикагрелора по влиянию на смертность от всех причин через 30 дней и 1 год после ИМ и превичного ЧКВ.

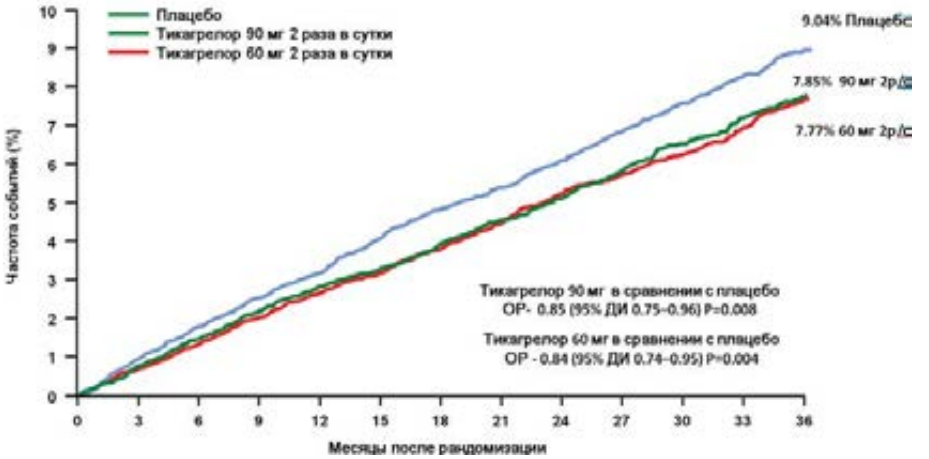


Рис. 5.7. PEGASUS-TIMI 54: первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт).

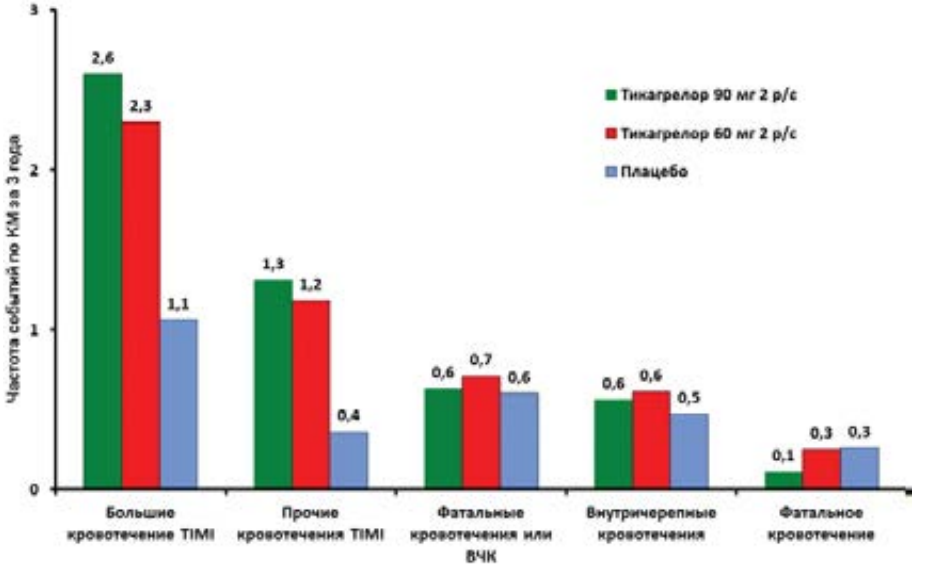


Рис. 5.8. PEGASUS-TIMI 54: частота кровотечений.

Рис. 5.9. ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота событий первичной конечной точки эффективности.

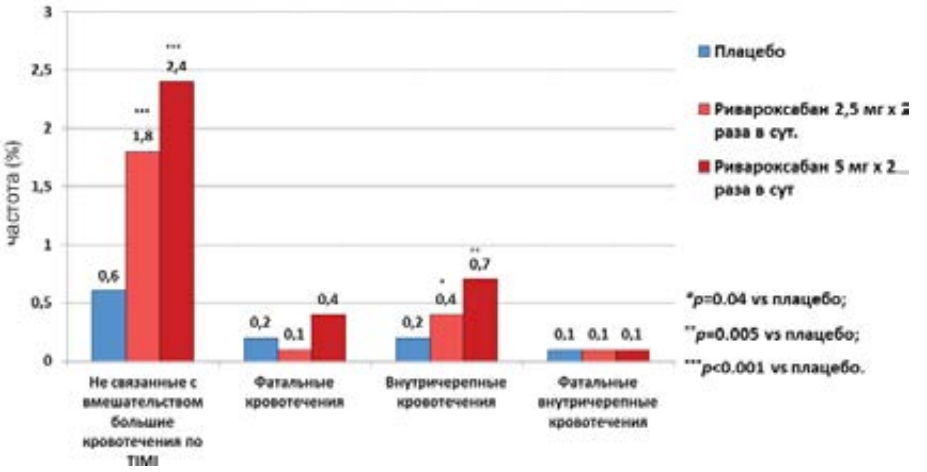


Рис. 5.10. ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота кровотечений.

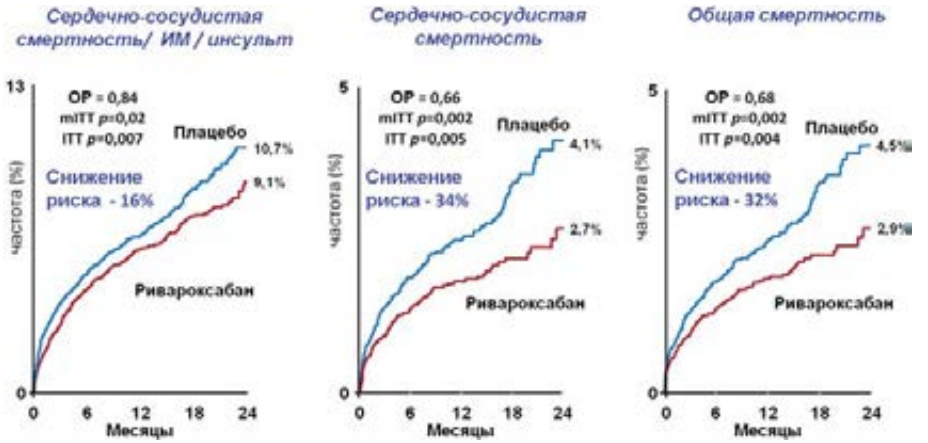
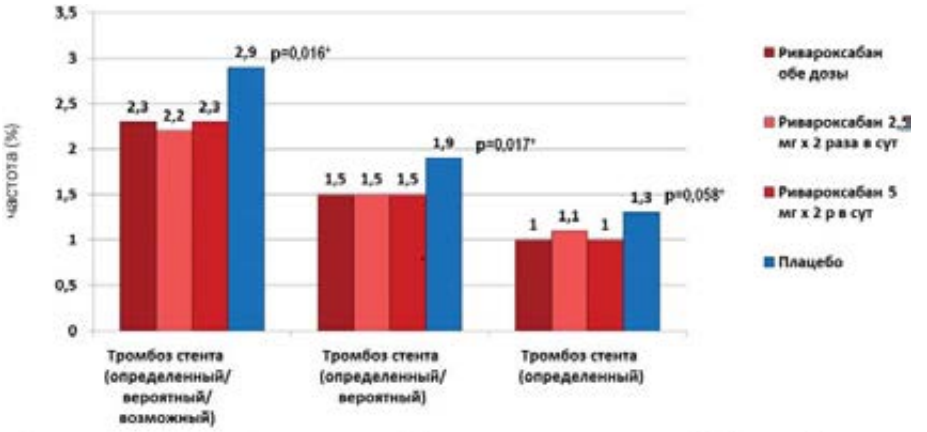


Рис. 5.11. ATLAS ACS 2-TIMI 51: эффективность ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

События в среднем за 13 месяцев	Ривароксабан 2,5 мг ×2 раза в сут		Ривароксабан 5 мг ×2 раза в сут	
	Δ ОР (mITT)	p	Δ ОР (mITT)	p
Сердечнососудистая смерть, ИМ или инсульт	- 16%	0,02	- 15%	0,03
• сердечно-сосудистая смерть	- 34%	0,002	- 6%	0,63
• ИМ	- 10%	0,27	- 21%	0,02
• инсульт	+ 13%	0,56	+ 34%	0,15
Тромбоз стента	- 35%	0,02	- 27%	0,08
Большие кровотечения по TIMI, не связанные с КШ	× 3,46	<0,001	× 4,47	<0,001
Внутричерепные кровотечения	× 2,83	0,04	× 3,74	0,005
Смертельные кровотечения	- 33%	0,47	× 1,72	0,20
Общая смертность	- 32%	0,002	- 5%	0,66

Рис. 5.12. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: сравнительная оценка эффективности и безопасности применения различных доз ривароксабана.

Рис. 5.13. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота тромбоза стента (определенные, вероятные, возможные - по классификации Academic Research Consortium).



*- достоверность различий между группами больных, получавших ривароксабан (обе дозы) и плацебо

Рис. 5.14. Исследование ATLAS ACS 2-TIMI 51: частота тромбоза стента различной степени определенности. * - достоверность различий между группами больных, получавших ривароксабан (обе дозы) и плацебо.

Рис. 5.15 (сверху). Эффективность ТЛТ при ИМ в зависимости от времени начала лечения.
Рис. 6.1 (справа сверху). Антитромботическая терапия при плановых ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС.
Рис. 6.2 (справа внизу). Антитромботическая терапия при плановых операциях КШ у пациентов со стабильной ИБС.

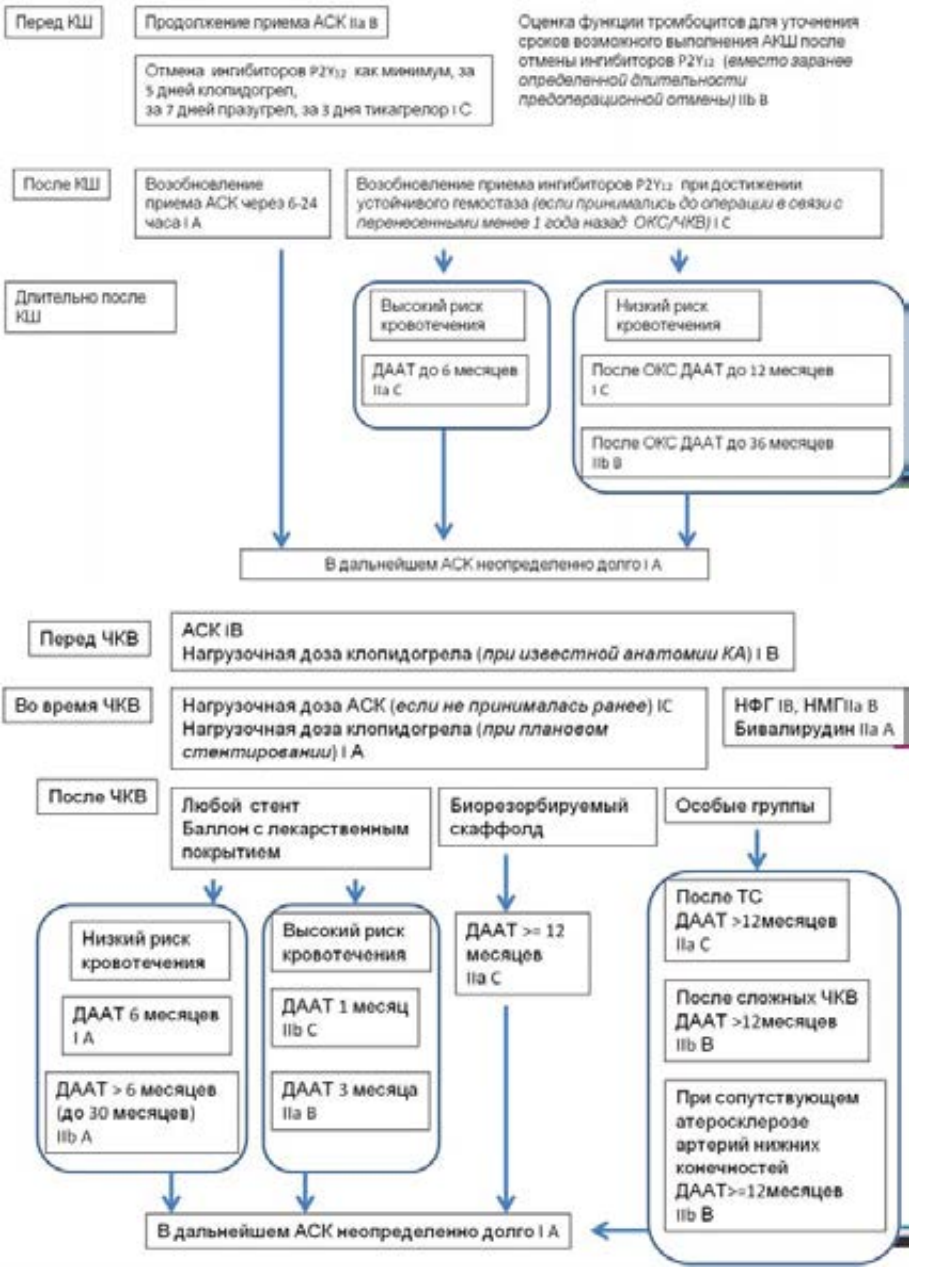

Перед КШ
Продолжение приема АСК IIa B
Отмена ингибиторов P2Y12 как минимум, за 5 дней клопидогрел, за 7 дней празугрел, за 3 дня тикагрелор I C
Оценка функции тромбоцитов для уточнения сроков возможного выполнения АКШ после отмены ингибиторов P2Y12 (вместо заранее определенной длительности предоперационной отмены) IIb B
После КШ
Возобновление приема АСК через 6-24 часа I A
Возобновление приема ингибиторов P2Y12 при достижении устойчивого гемостаза (если принимались до операции в связи с перенесенными менее 1 года назад ОКС/ЧКВ) I C
Длительно после КШ
Высокий риск кровотечения
ДААТ до 6 месяцев IIa C
Низкий риск кровотечения
После ОКС ДААТ до 12 месяцев I C
После ОКС ДААТ до 36 месяцев IIb B
В дальнейшем АСК неопределенно долго I A
Перед ЧКВ
АСК IB
Нагрузочная доза клопидогрела (при известной анатомии КА) I B
Во время ЧКВ
Нагрузочная доза АСК (если не принималась ранее) IC
Нагрузочная доза клопидогрела (при плановом стентировании) I A
НФГ IB, НМГIIa B
Бивалирудин IIa A
После ЧКВ
Любой стент
Баллон с лекарственным покрытием
Биорезорбируемый скаффолд
Особые группы
Низкий риск кровотечения
ДААТ 6 месяцев I A
ДААТ > 6 месяцев (до 30 месяцев) IIb A
Высокий риск кровотечения
ДААТ 1 месяц IIb C
ДААТ 3 месяца IIa B
ДААТ >= 12 месяцев IIa C
После ТС ДААТ >12месяцев IIa C
После сложных ЧКВ ДААТ >12месяцев IIb B
При сопутствующем атеросклерозе артерий нижних конечностей ДААТ>=12месяцев IIb B
В дальнейшем АСК неопределенно долго I A

Рис. 6.3. Схемы перехода между ингибиторами $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, где - * за исключением де-эскалации терапии из-за кровотечения или подозрения на кровотечение, когда должен рассматриваться прием поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг через 24 часа после последней дозы прасугрела / тикагрелора. Если перерыв в лечении ингибиторами $P2Y_{12}$ в связи с кровотечением был 5 дней и более, может рассматриваться нагрузочная доза клопидогрела 300 мг.

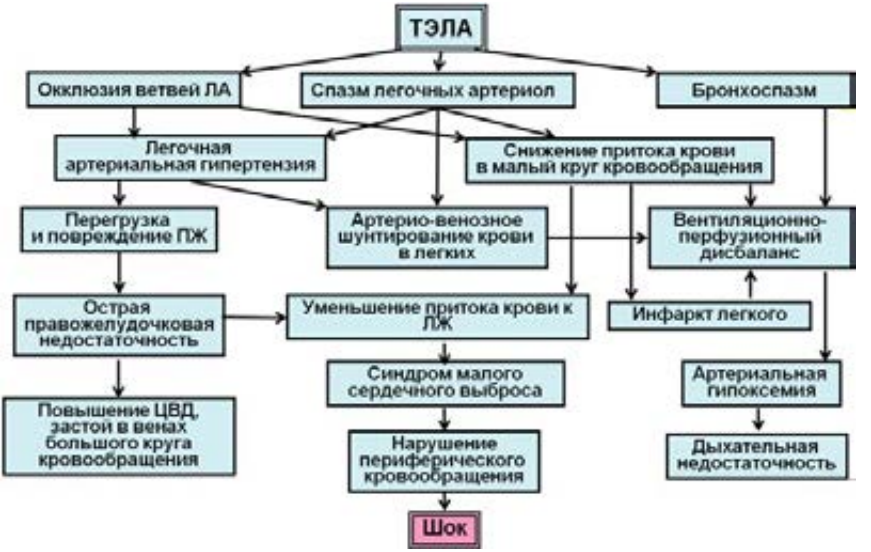


Рис. 7.1. Патофизиологические механизмы дыхательной и сердечной недостаточности при ТЭЛА.

Фактор	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	3	1
ЧСС: 75-94 в мин ≥ 95 в мин	 3 5	 1 2
Хирургическое вмешательство или перелом в течение последнего месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Рак в активной стадии	2	1
Односторонняя боль в нижней конечности	3	1
Боль при пальпации и односторонний отек нижней конечности	4	1
Возраст ≥ 65 лет	1	1
Клиническая вероятность		
По 3-х уровневой шкале:		
Низкая	0-3	0-1
Средняя	4-10	2-4
Высокая	≥ 11	≥ 5
По 2-х уровневой шкале:		
ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥ 6	≥ 3

Рис. 7.2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА по модифицированной Женевской шкале.

Фактор	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	1,5	1
ЧСС ≥ 100 в мин	1,5	1
Хирургическое вмешательство или иммобилизация в течение последнего месяца	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Рак в активной стадии	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
Клиническая вероятность		
По 3-х уровневой шкале:		
Низкая	0-1	-
Средняя	2-6	-
Высокая	≥ 7	-
По 2-х уровневой шкале:		
ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1
ТЭЛА вероятна	≥ 5	≥ 2

Рис. 7.3. Оценка клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells.

Рис. 7.4. Алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов с высоким риском (шок, гипотензия).

Рис. 7.5. Алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов с невысоким риском (отсутствие шока, гипотензии).

Признак	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
Возраст	Количество лет	1 (если возраст > 80 лет)
Мужской пол	10	-
Рак	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническая дыхательная недостаточность	10	
Частота сердечных сокращений > 110 в мин.	20	1
Систолическое АД < 100 мм рт.ст.	30	1
Частота дыханий > 30 в мин	30	-
Температура тела < 36°	20	-
Нарушения психики	60	-
Снижение сатурации оксигемоглобина < 90%	20	1
Оценка риска смерти в течение 30 суток		
	- Класс I: < 65 баллов – очень низкий риск (0-1,6%); - Класс II: 66-85 баллов – низкий риск (1,7-3,5%); - Класс III: 86-105 баллов – средний риск (3,2-7,1%); - Класс IV: 106-125 баллов – высокий риск (4,0-11,4%) - Класс V: > 125 баллов – очень высокий риск (10-24,5%)	0 баллов – риск смерти 1% > 1 балла – риск смерти 10,9%

Рис. 7.6. Индекс тяжести ТЭЛА.

Риск ранней смерти		Маркеры риска			
		Клинические маркеры	Индекс тяжести ТЭЛА: III-V класс по оригинальной версии или > 1 балла по упрощенной версии	Признаки дисфункции ПЖ	Маркеры повреждения миокарда
Высокий		+	(+)*	+	(+)*
Промежуточный	Промежуточно-высокий	-	+	Имеются оба маркера риска	
	Промежуточно-низкий	-	+	Имеется только один маркер риска	
Низкий		-	-	Оценка необязательна или оба маркера риска отсутствуют	

Рис. 7.7. Классификация риска ранней смерти пациентов с ТЭЛА. * - при наличии шока или гипотензии нет необходимости расчета индекса тяжести ТЭЛА и определения маркеров повреждения миокарда для подтверждения высокого риска ранней смерти.

Рис. 7.8. Алгоритм выбора стратегии лечения ТЭЛА в зависимости от степени риска.

Фактор риска кровотечения при антикоагулянтной терапии
Возраст >65 лет
Возраст >75 лет
Кровотечения в анамнезе
Рак
Метастазы
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Тромбоцитопения
Инсульт в анамнезе
Диабет
Анемия
Антиагрегантная терапия
Плохой антикоагулянтный контроль
Коморбидность
Недавняя операция
Частые падения
Злоупотребление алкоголем
Применение НПВП

Оценка риска кровотечения			
	Оценка абсолютного риска массивного кровотечения		
	Низкий риск (0 факторов риска)	Средний риск (1 фактор риска)	Высокий риск (2 и более факторов риска
Антикоагулянтная терапия (0-3 мес.)			
Начальный риск (%)	0,6	1,2	4,8
Повышение риска (%)	1,0	2,0	8,0
Общий риск (%)	1,6	3,2	12,8
Антикоагулянтная терапия >3 месяцев			
Начальный риск (%)	0,3	0,6	≥2,5
Повышение риска (%)	0,5	1,0	≥4,0
Общий риск (%)	0,8	1,6	≥6,5

Рис. 7.9. Определение риска кровотечения (ACCP, 2016 г.).

Рис. 8.1. Факторы, которые могут быть рассмотрены при выборе ППАК.

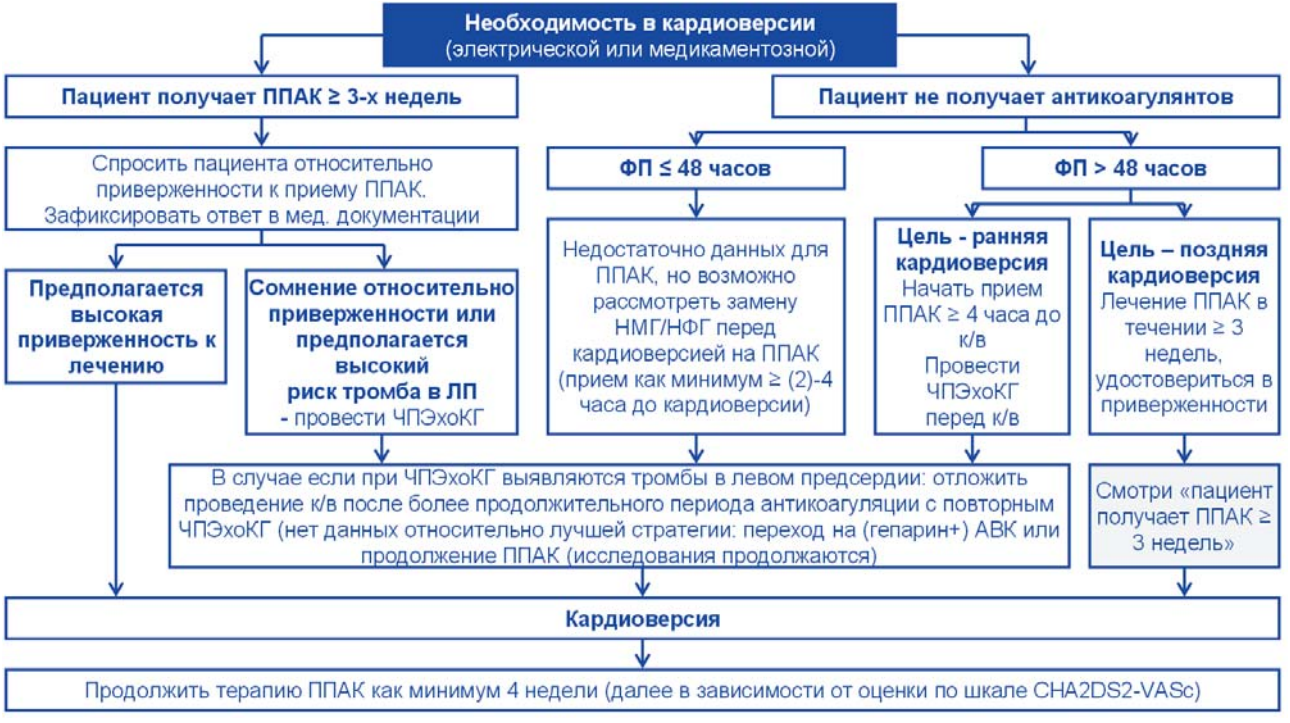


Рис. 8.2. Тактика применения ППАК у пациентов с неклапанной ФП при проведении кардиоверсии.ЧПЭхоКГ - чреспищеводная эхокардиография; АВК - антагонисты витамина К; ЛП - левое предсердие; НМГ - низкомолекулярные гепарины; НФГ - нефракционированный гепарин.

Рис. 8.3. Тактика ведения пациента с острым ишемическим инсультом.

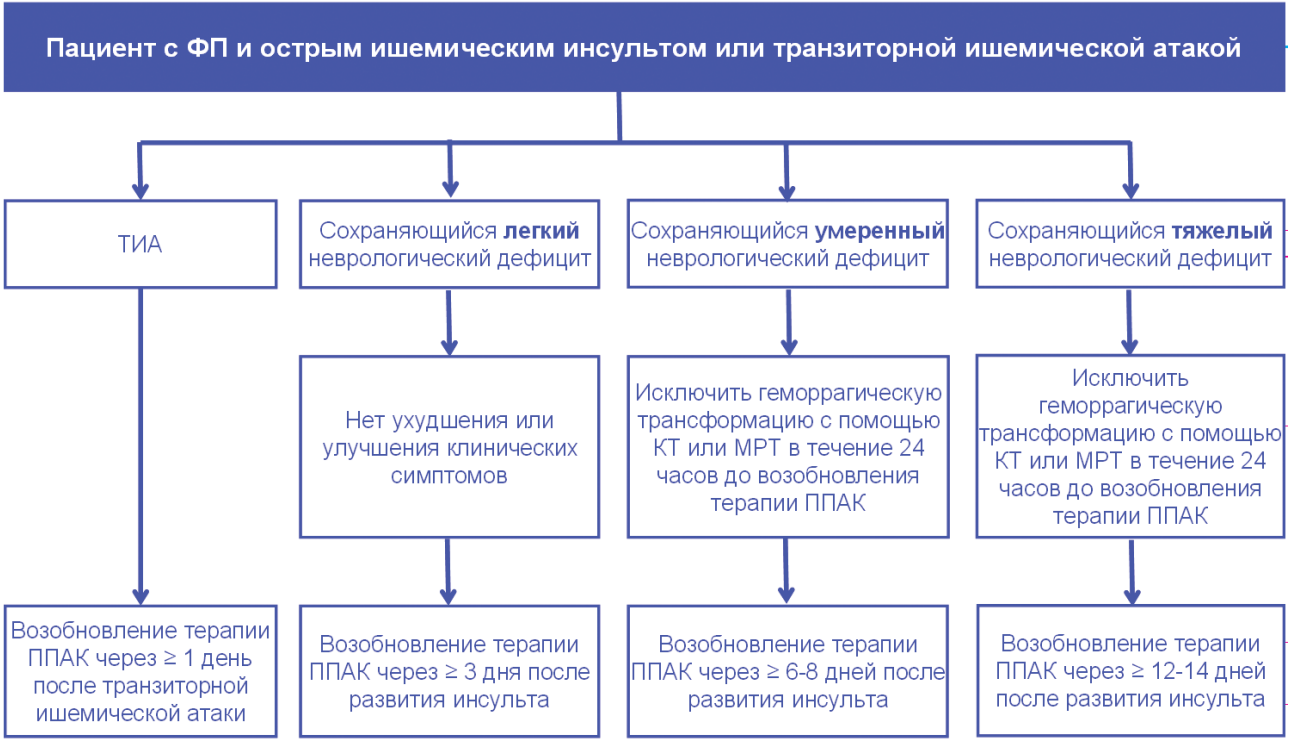
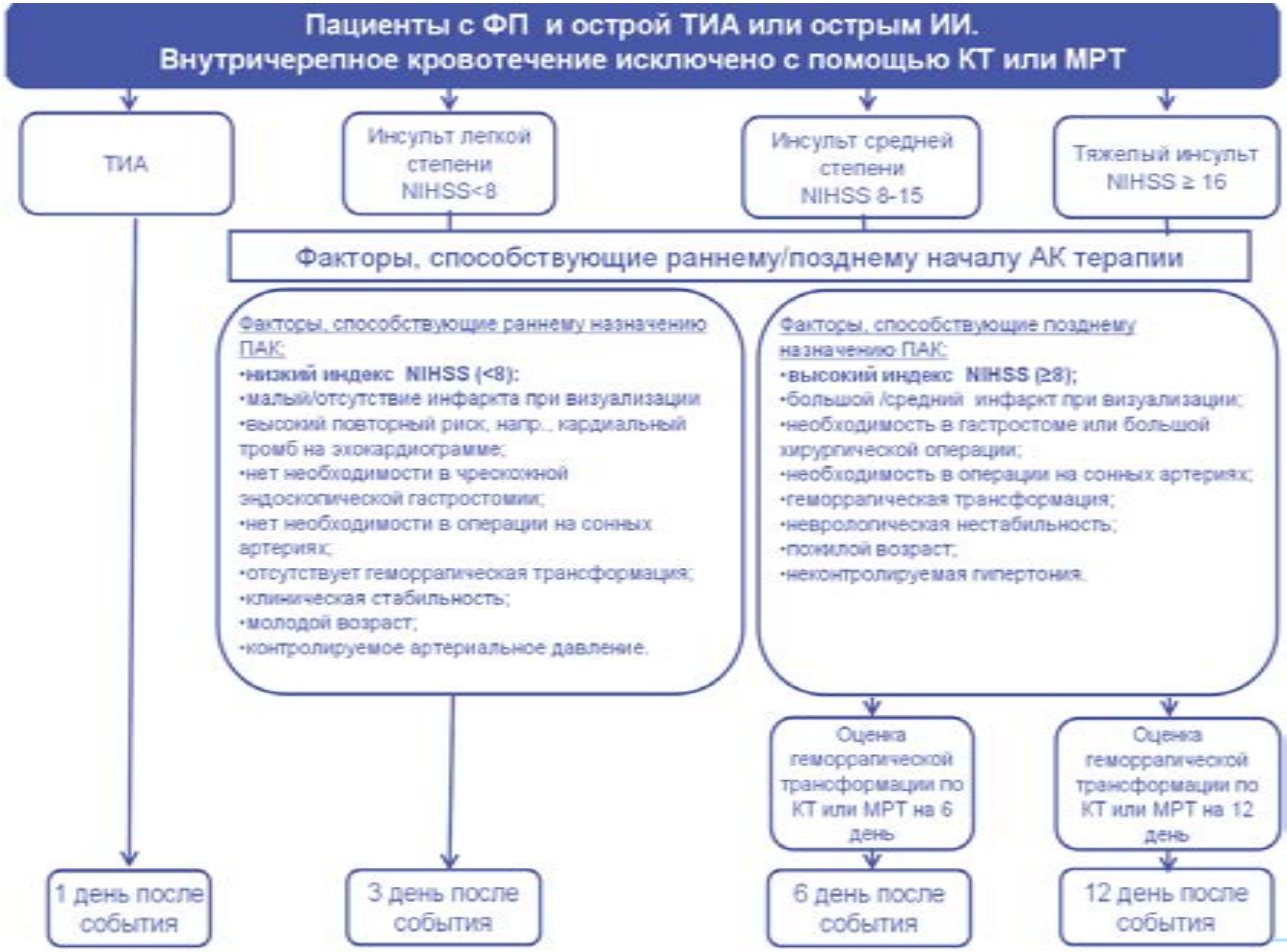


Рис. 8.4. Сроки возобновления антикоагулянтной терапии после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.


Пациенты с ФП и острой ТИА или острым ИИ.
Внутричерепное кровотечение исключено с помощью КТ или МРТ
ТИА
Инсульт легкой степени NIHSS<8
Инсульт средней степени NIHSS 8-15
Тяжелый инсульт NIHSS ≥ 16
Факторы, способствующие раннему/позднему началу АК терапии
Факторы, способствующие раннему назначению ПАК:
•низкий индекс NIHSS (<8);
•малый/отсутствие инфаркта при визуализации
•высокий повторный риск, напр., кардиальный тромб на эхокардиограмме;
•нет необходимости в чрескожной эндоскопической гастростомии;
•нет необходимости в операции на сонных артериях;
•отсутствует геморрагическая трансформация;
•клиническая стабильность;
•молодой возраст;
•контролируемое артериальное давление.
Факторы, способствующие позднему назначению ПАК:
•высокий индекс NIHSS (≥8);
•большой /средний инфаркт при визуализации;
•необходимость в гастростоме или большой хирургической операции;
•необходимость в операции на сонных артериях;
•геморрагическая трансформация;
•неврологическая нестабильность;
•пожилой возраст;
•неконтролируемая гипертония.
Оценка геморрагической трансформации по КТ или МРТ на 6 день
Оценка геморрагической трансформации по КТ или МРТ на 12 день
1 день после события
3 день после события
6 день после события
12 день после события

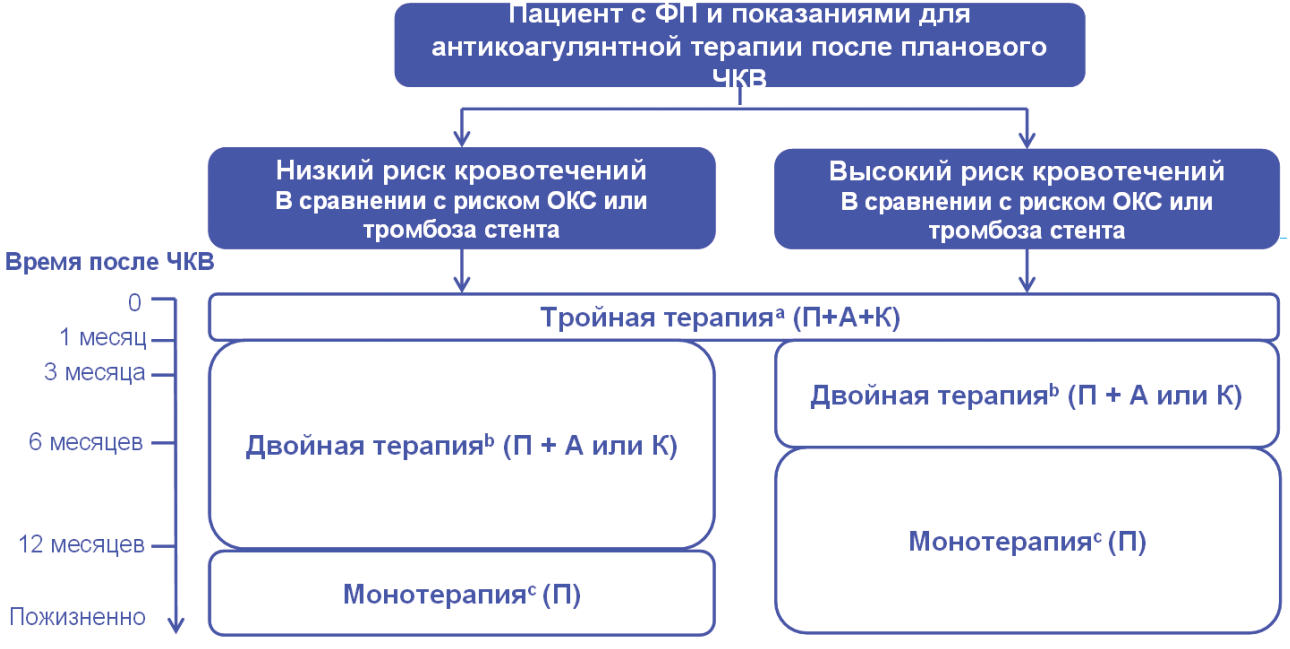


Рис. 8.5 (на предыдущей странице). Сроки возобновления антикоагулянтной терапии после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки.

Рис. 8.6. Антитромботическая терапия после планового ЧКВ у пациентов с ФП при необходимости антикоагулянтной терапии. П - пероральный антикоагулянт, А - аспирин 75-100 мг/день, К - клопидогрел 75 мг/день, a - двойная терапия пероральный антикоагулянт + аспирин или клопидогрел может быть рассмотрена у отдельных пациентов, b - пероральный антикоагулянт + антиагрегант, c - двойная терапия (пероральный антикоагулянт и аспирин или клопидогрел) может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском коронарных событий.

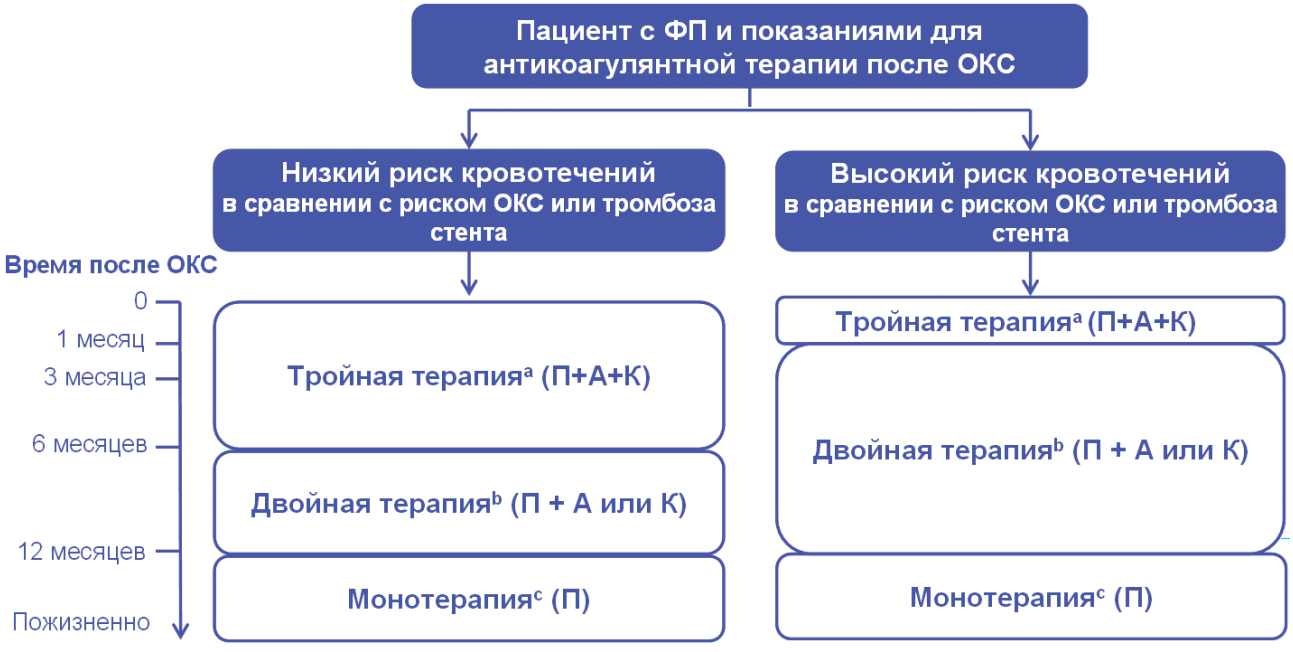


Рис. 8.7. Антитромботическая терапия после ОКС у пациентов с ФП при необходимости антикоагулянтной терапии (обозначения см. рис. 8.7).

Рис. 8.8 (на следующей странице). Схема антитромботической терапии с использованием ПАК у пациентов с ФП при ЧКВ (в соответствии с практическими рекомендациями EHRA 2018 г.). ПАК - пероральные антикоагулянты; АСК - ацетилсалициловая кислота; ДААТ - двойная антиагрегантная терапия; К - клопидогрел; Т - тикагрелор.

В пользу сокращения комбинированной терапии

- (Некорректируемый) высокий риск кровотечений
- Низкий риск атеротромботических событий (шкалы REACH/SYNTAX при плановом ЧКВ, GRACE≤140 при ОКС)

В пользу продления комбинированной терапии

- Стент с лекарственным покрытием первого поколения
- Высокий риск атеротромботических событий и низкий риск кровотечений

Рис. 9.1. Патофизиология тромбоза при сердечной недостаточности.

Сервис-агент издания -
АНО «Северо-западный центр диагностики
и лечения аритмий» (АНО СЗЦДЛА).

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
В КЛИНИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Под редакцией профессора Н.Б. Перепеча

Подписано в печать 01.03.2019.
Формат 60 x 90 1/16. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 20. Тираж 1000 экз. Заказ 2441.

Отпечатано в типографии ООО «Контраст».
Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, д. 38.

ISBN 978-5-4380-0210-9