

Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные временем

Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

История антитромботической терапии в кардиологии насчитывает почти 70 лет, и в ней несомненна значимость достижений советских ученых. Создание в МГУ Г.В. Андреевского отечественного тромболитика фибринолизина, его первое успешное применение у больных с инфарктом миокарда (ИМ), проведенное Е.И. Чазовым, а затем и другими отечественными исследователями, сыграли важнейшую роль в доказательстве необходимости скорейшего восстановления проходимости инфаркт-связанной артерии. Первое в мире внутрикoronарное введение тромболитика, проведенное Е.И. Чазовым вместе с сотрудниками Всесоюзного кардиологического центра, позволило верифицировать тромбоз как причину ИМ и наглядно продемонстрировать эффективность тромболитической терапии при ИМ. Одним из важнейших достижений отечественных исследователей 60-х годов прошлого века явилось понимание необходимости не только устранения тромба с помощью тромболитика, но и создания условий, препятствующих его рецидиву, с помощью парентерального введения гепарина с дальнейшим переходом на антагонисты витамина К. Этот вывод, по сути, является утверждением необходимости длительной антитромботической терапии у больных с ИБС, влияние которой на определяющие прогноз события было доказано значительно позже. За прошедшие 70 лет антитромботическая терапия при ИБС претерпела существенные изменения, этому способствовал несомненный прогресс в понимании механизмов развития и взаимосвязи атеросклероза и тромбоза. Тем не менее основные принципы антитромботической терапии, заложенные отечественной школой в 60-е годы прошлого столетия, сохранились.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, антитромботическая терапия, российская кардиологическая школа.

Для цитирования: Панченко Е.П. Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные временем. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000296

Antithrombotic therapy of coronary heart disease: time-tested essential principles

E.P. Panchenko

Myasnikov Institute Cardiology National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

History of antithrombotic therapy in cardiology has almost 70 years, and it is undoubtedly the importance of the achievements of Soviet scientists. The creation of a domestic thrombolytic fibrinolytic at MSU G. V. Andreenko, its first successful application in patients with myocardial infarction (MI), conducted by E. I. Chazov, and then by other domestic researchers, played a crucial role in proving the need for a quick restoration of the patency of infarct related artery. The world's first intracoronary thrombolysis, conducted by E. I. Chazov, together with the staff of the all-Union cardiological center, allowed to verify thrombosis as the cause of MI and demonstrate the effectiveness of thrombolytic therapy. One of the most important achievements of domestic researchers of the 60s of the last century was the understanding of the need not only to eliminate the thrombus by using of fibrinolytic, but also to prevent its recurrence, with administration of heparin with transition to VKA. This conclusion, in fact, is a statement of the need for long-term antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease (CAD). Over the past 70 years, antithrombotic therapy in CAD has undergone significant changes, this was facilitated by the undoubted progress in understanding the mechanisms of atherosclerosis and thrombosis development. Nevertheless, the basic principles of antithrombotic therapy, laid down by the national school in the 60s of the last century, have survived.

Keywords: myocardial infarction, antithrombotic therapy, Russian cardiology school.

For citation: Panchenko E.P. Antithrombotic therapy of coronary heart disease: time-tested essential principles. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000296

АВК – антагонисты витамина К
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НС – нестабильная стенокардия

НФГ – нефракционированный гепарин
ОКС – острый коронарный синдром
ОКС бпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ППАКГ – прямые пероральные антикоагулянты
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография

XX век ознаменовался значительными успехами в развитии представлений о взаимосвязи атеросклероза и тромбообразования. Важнейшими доказательствами взаимосвязи атеросклеротического процесса и тромбообразования послужили морфологические и клинико-ангиографические исследования, доказавшие тромботическую природу острых коронарных синдромов (ОКС). Все вышеперечисленное способствовало появлению термина «атеротромбоз» и понима-

нию необходимости включения в патогенетическую терапию больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозга не только препаратов, стабилизирующих атеросклеротические бляшки, но и антитромботических препаратов, тормозящих процесс свертывания крови.

Важнейшими моментами в понимании механизмов тромбообразования явились определение ведущей роли тромбоцитов в патогенезе артериального тромбоза, установление

механизмов инициации свертывания с пониманием важности компонентов сосудистой стенки, включая пусковой механизм активации свертывания крови в виде экспозиции тканевого фактора на участке поврежденного эндотелия. Основная роль в регуляции гемостаза принадлежит эндотелию, определяющему направленность действия тромбина – ключевого фермента системы свертывания. В результате действия тромбина образуется основа тромба – фибриновая сеть. Однако функция тромбина не ограничивается только свертыванием фибриногена, небольшое количество тромбина способно усилить его образование, тромбин является самым мощным из известных индукторов активации тромбоцитов и участвует в заживлении стенки сосуда и процессах регенерации тканей за счет стимуляции секреции ростовых факторов и путем активации PAR-рецепторов. Установлено, что тромбин также регулирует активацию протеина С и систему фибринолиза посредством ингибитора, активируемого тромбином. Одним из первых многогранность действия тромбина обнаружил Е.И. Чазов в экспериментальном исследовании 1960 г. [1], в котором «...была найдена та максимальная доза тромбина, внутривенное введение которой не вызывало внутрисосудистого тромбообразования, а кровь, наоборот, теряла способность свертываться...». Понадобилось около 20 лет, чтобы понять, что механизм данного феномена связан с активацией компонента противосвертывающей системы – протеина С.

Многие, в настоящее время очевидные, показания к назначению антитромботических препаратов больным ИБС сформировались за последние 40–50 лет, и этому способствовали исследования отечественных ученых. В начале 60-х годов прошлого века в СССР профессором МГУ Г.В. Андреенком создан отечественный тромболитик фибринолизин и проведена серия пионерских пилотных исследований, показавших эффективность его внутривенного введения при инфаркте миокарда (ИМ), тромбозах и эмболиях периферических артерий, тромбоэмболии легочной артерии [2–10]. Однако в то время, как указывает Е.И. Чазов в своей монографии «Антикоагулянты и фибринолитические средства», вышедшей в 1977 г. [11], отсутствовали четкие рекомендации в отношении показаний, доз и длительности лечения антикоагулянтами и фибринолитиками. Среди возможных причин данной ситуации Е.И. Чазов указывает на сложности в доказательстве эффективности действия антикоагулянтов и тромболитиков, что, прежде всего, было связано с отсутствием возможности визуализации тромботических масс в сосудах и полостях сердца.

Предвидя роль тромбообразования в патогенезе ИМ и понимая необходимость получения непосредственных доказательств этого, Е.И. Чазов с сотрудниками (Л.С. Матвеевой, А.В. Мазаевым, К.Е. Саргиным, Г.В. Садовой и М.Я. Руда) в 1975 г. впервые в мире проводит первое внутривенное введение тромболитика фибринолизина в окклюзированную коронарную артерию в первые часы ИМ [12]. Тромб был успешно растворен через 50 мин, что подтверждено данными повторной коронароангиографии (КАГ) и динамикой электрокардиографии (ЭКГ). Ценность данного клинического наблюдения состоит в том, что впервые при жизни пациента верифицирована тромботическая природа ИМ и продемонстрирована способность тромболитика устранить тромбоз коронарной артерии. Впоследствии вы-

полнено огромное количество КАГ у больных ИМ с внутривенным введением тромболитических препаратов (стрептокиназа, тканевого активатора плазминогена) [13, 14], подтвердивших тромботическую природу ИМ. Внутривенное введение тромболитика оказалось эффективным, но требовало наличия специальных ангиографических лабораторий. Понадобилось около 20 лет, чтобы результаты крупных рандомизированных исследований (GISSI-1 и ISIS-2 [15–17]) подтвердили эффективность внутривенного введения тромболитиков в отношении смертности больных ИМ. В наши дни установлен срок от начала ИМ, когда тромболитизис наиболее эффективен, однако следует подчеркнуть, что уже в 1976 г. Е.И. Чазов и соавт., введя фибринолизин непосредственно в коронарные артерии, сообщали о первых 2–4 ч от начала ИМ как оптимальных для эффективного тромболитизиса.

Клиническая эффективность аспирина у больных ОКС была доказана в 80-е годы прошлого столетия в четырех крупных проспективных исследованиях [18–21] и нашла свое отражение в рекомендации «непредельно долгого» применения дезагреганта – ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Вторым дезагрегантом, доказавшим свою эффективность у больных, недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, был тиаенопирин второго поколения – клопидогрел. Он оказался более эффективным, чем аспирин, у пациентов высокого риска (перенесших ИМ, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой) в отношении предотвращения ИМ и инсульта, включая фатальные [22].

Появление нового дезагреганта с принципиально иным, в отличие от аспирина, механизмом действия способствовало его изучению у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКС бпST) на ЭКГ в исследовании CURE [23]. Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность добавления к аспирину второго антитромбоцитарного препарата – клопидогрела у больных ОКС бпST. Преимущества комбинации аспирина и клопидогрела по сравнению с монотерапией аспирином в отношении снижения риска ССС, ИМ и инсульта начинали проявляться к концу первых суток у всех больных вне зависимости от тяжести проявлений ОКС. Практически одновременно было показано, что клопидогрел уменьшает риск сердечно-сосудистых эпизодов после ЧКВ у больных ОКС бпST [24]. Вышеупомянутое исследование способствовало появлению термина «двойная антитромбоцитарная терапия» (ДАТТ). В последующем преимущества ДАТТ установлены у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [25]. Следует подчеркнуть, что именно клопидогрелу мы обязаны появлением термина «двойная антитромбоцитарная терапия».

Преимущества ближайших и отдаленных исходов первичного ЧКВ у больных ИМ с подъемом сегмента ST перед тромболитической терапией стали очевидными к 2004 г. [26]. Доказательства снижения определяющих прогноз исходов и у больных ОКС бпST высокого риска, подвергнутых немедленному ЧКВ [27], появилось чуть позже. Понимание общности патогенеза ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, появление доказательств эффективности незамедлительного ЧКВ у больных ОКС высокого риска способствовали тому, что созданные в начале 2000-х годов более мощные антиагреганты празугрел и тикагрелор были сравнены с клопидогрелом в исследованиях с использованием инвазивной стратегии лечения у больных с обоими видами ОКС. Тикагрелор и, с некоторыми ограничениями, празугрел обнаружили преимущества по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТТ у больных ОКС и потеснили клопидогрел, заняв первые позиции в рекомендациях по

Сведения об авторе / контактная информация:

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

лечению пациентов с ОКС. Среди антитромбоцитарных препаратов следует упомянуть ингибиторы П₂/У₁₂ рецепторов: абиксимаб, тирофибан, эптифибатид и отечественный препарат руциромаб (Монофрам), созданный на основе моноклональных антител в кардиологическом научном центре, возглавляемым академиком Е.И. Чазовым.

Данный класс антитромбоцитарных препаратов используется во время осложненных ЧКВ в качестве жизненно важных средств. В последние рекомендации по лечению больных ОКС включен еще один внутривенный быстродействующий обратимый ингибитор P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – препарат кангрелор, являющийся аналогом аденозинтрифосфата. Место кангрелора – антитромботическая поддержка ЧКВ у пациентов, не получивших ингибиторы P₂Y₁₂-рецепторов до процедуры КАГ. Отличительной особенностью кангрелора является быстрота наступления и прекращения антитромбоцитарного эффекта, поэтому его применение перспективно для пациентов с ОКС с крайне высоким риском кровотечения.

Длительность ДАТТ у больных, переживших ОКС, при отсутствии противопоказаний должна составлять 1 год, хотя у ряда больных высокого риска тромботических осложнений, проживших первый год без кровотечений, она может быть продлена на неопределенный срок. Возможность продления терапии ингибиторами P₂Y₁₂-рецепторов в составе ДАТТ у ряда больных, переживших ОКС, показана для клопидогрела в дозе 75 мг/сут и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день [28, 29].

Гепарин открыт американским студентом McLean в 1916 г. Однако понадобилось более 80 лет для понимания механизма его антикоагулянтного эффекта. Кофактор, необходимый для его действия, открыт Brinkhous через 20 лет после открытия McLean, в 1968 г. Abildgaard назвал его антитромбином III, и только в конце 1970-х годов Rosenberg и соавт. описали механизм взаимодействия гепарина и антитромбина III.

Эпоха широкого применения гепарина для лечения ИМ и предынфарктного состояния началась в СССР в 60-е годы прошлого века. Академик Е.И. Чазов в своей книге «Антикоагулянты и фибринолитические средства», вышедшей в 1976 г., сообщает, что применение гепарина для лечения ИМ в Институте терапии началось раньше, в 1956–1958 гг., и поначалу не нашло одобрения ведущих терапевтов страны. Однако дальнейшие работы, проведенные в Институте терапии, не только продемонстрировали необходимость использования гепарина в адекватных дозах, но и определили, что склонность к тромбообразованию не ограничивается коротким промежутком времени, а сохраняется 8–12 дней. Работы, проводимые в Институте терапии Е.И. Чазовым, послужили предпосылкой к пониманию необходимости длительной антитромботической терапии у больных ИМ. Еще одним важнейшим фактом оказалось наблюдение за возникновением тромбозов при резкой отмене гепарина. Следует отметить, что именно эти небольшие, как теперь бы мы назвали, «пилотные» проекты способствовали пониманию тромботической природы ИМ и нестабильной стенокардии (НС), необходимости применения антитромботических препаратов для лечения этих больных и, несомненно, стимулировали поиск новых антитромботических препаратов.

Несмотря на очевидную необходимость применения гепарина у больных ИМ и НС, к началу 1980-х годов существовало единственное контролируемое исследование, продемонстрировавшее его эффективность у больных НС в отношении развития ИМ [30]. Только в конце 80-х годов канадское исследование группы П. Теру [20] и ряд других исследований начала 90-х годов [31, 32] продемонстриро-

вали, что назначение нефракционированного гепарина (НФГ) в дополнение к аспирину у больных НС достоверно уменьшает частоту развития ИМ, рефрактерной к лечению стенокардии и смерти от кардиальных причин.

Появление низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и фондапаринукса (синтетический аналог НМГ), обладающих, за счет меньшей молекулярной массы, лучшей биодоступностью, обеспечивающей возможность подкожного введения и дозирования на основе массы тела больных, а кроме того, не требующих рутинного лабораторного контроля, способствовало изучению их эффективности у больных НС и мелкоочаговым инфарктом (ОКС бпST). Подкожное введение дальтепарина, фраксипарина и эноксапарина сравнивали с внутривенным введением НФГ. Первые два оказались не хуже НФГ, а эноксапарин превзошел НФГ в отношении снижения относительного риска суммарной частоты ИМ, сердечно-сосудистой смерти и рефрактерной стенокардии.

Современные рекомендации по лечению ОКС немалыми без гепаринов вне зависимости от выбранной стратегии лечения, которая определяет лишь длительность применения НФГ/НМГ. После стентирования коронарной артерии и при отсутствии иных показаний к назначению антикоагулянтов парентеральное введение последних прекращается, но при выборе консервативной стратегии ведения лечение НМГ и фондапаринуксом продолжается в течение практически всего периода госпитализации.

Долгое время в качестве перорального антикоагулянта в распоряжении врачей имелись лишь антагонисты витамина К (АВК), называемые в нашей стране непрямыми антикоагулянтами. Как пишет Е.И. Чазов в 1977 г. в своей книге [11], «появление лекарственных средств, уменьшающих содержание коагулирующих веществ, родило у исследователей надежду предупредить возникновение тромбоза или, по крайней мере, ограничить его распространение». Первый мировой опыт применения АВК у больных ИМ указывал на снижение летальности. Исследования Б.П. Кушелевского, П.Е. Лукомского, Е.М. Тареева, проведенные в конце 1950-х годов, также сообщали о снижении летальности у больных ИМ, получавших АВК. Однако, как замечает академик Е.И. Чазов в своей монографии, в последующем появились работы, поставившие под сомнение эффективность АВК у больных ИМ. Прежде всего это было связано с отсутствием в то время методов, позволявших доказать действие АВК, а также результатов крупных рандомизированных исследований, в которых бы оценивались эффекты АВК в отношении определяющих прогноз негативных исходов.

Среди сложностей лечения АВК в тот период времени Е.И. Чазов справедливо отмечает вариабельность чувствительности к препаратам, ее зависимость от возраста, функции печени, наличия недостаточности кровообращения. Накапливающиеся данные свидетельствовали, что салицилаты и сульфаниламиды усиливают действие антикоагулянтов. Сравнительное изучение фиксированных доз АВК и доз, удлиняющих протромбиновое время в 2–2,5 раза, проведенное в то время в Институте терапии, показало, что только снижение уровня протромбина до 40–55% способно предупредить тромбоз и тромбозэмболические осложнения, но угрожает геморрагическими осложнениями. Понадобилось почти 30 лет для усовершенствования методов контроля за АВК и понимания необходимости учета чувствительности реактива тромбопластина, используемого при определении протромбинового времени. Только в начале 1980-х годов ВОЗ рекомендовала для подбора дозы АВК вместо протромбинового индекса расчетный показатель международного нормализованного отношения (МНО).

С этого времени терапия АВК становится более безопасной, появляются клинические доказательства ее эффективности у больных с ФП в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий.

Введение новых методов контроля за АВК, установление безопасного терапевтического диапазона МНО, наблюдение за больными, длительно получающими варфарин, в условиях коагуляционных клиник сделало терапию АВК более эффективной и безопасной. Это подтверждают и результаты проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, начатого в 2000 г. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова в отделе клинических проблем атеротромбоза. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 275 больными с ФП высокого риска [средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc ($M \pm SD$) составил $3,2 \pm 1,76$], получающими терапию варфарином, частота всех нарушений мозгового кровообращения составила всего 2,59 на 100 пациенто-лет. Терапия варфарином способствовала преобладанию среди всех нарушений мозгового кровообращения нефатальных событий. Частота фатальных ишемических инсультов за 10 лет наблюдения была низкой и составила 0,91 на 100 пациенто-лет. Наши данные свидетельствуют, что решающее значение в адекватной профилактике инсультов имеет показатель, отражающий время нахождения МНО в пределах целевого диапазона (TTR). Современные требования к лечению АВК диктуют необходимость добиваться значений TTR не менее 70%. Полученные нами данные подтверждают данное положение: значение TTR <70% повышало относительный риск развития ишемических нарушений мозгового кровообращения в 2,77 раза (95% ДИ 1,367–5,633) по сравнению со значением TTR $\geq 70\%$ [33].

Анализ кровотечений на протяжении 15 лет наблюдения у 315 больных, длительно принимавших варфарин, показал, что частота всех геморрагических осложнений составила 8,66 на 100 пациенто-лет, больших кровотечений – 2,98 на 100 пациенто-лет, а клинически значимых – 2,62 на 100 пациенто-лет. Предикторами больших и клинически значимых геморрагических осложнений оказались прием ингибиторов протонного насоса, лабильное МНО на протяжении наблюдения, рецидивирующие малые геморагии в прошлом и терапия амиодароном. Практически важным представляется, что малые геморрагические осложнения составляют треть от всех и не связаны с последующим развитием клинически значимых и больших кровотечений [34]. Наши исследования подтверждают эффективность и безопасность современной длительной (неопределенно долгой) терапии АВК при наличии клинических показаний в виде высокого риска тромбоэмболий, предположения о необходимости которой выдвигали Е.И. Чазов и сотрудники в исследованиях 50–60-х годов прошлого столетия.

Тем не менее и по сей день при использовании АВК сохраняется ряд проблем, отмечаемых ранее академиком Е.И. Чазовым и связанных со сложностью лабораторного контроля при подборе дозы АВК, а также нередки пациенты, которым, несмотря на все усилия, не удается поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне. В последние годы изучение фармакогенетики варфарина показало свою определенную пользу при подборе дозы. Относительно недавно установлено, что в гене *CYP2C9*, контролирующем цитохром P450_{2C9}, который окисляет и метаболизирует варфарин, обнаружены *2 и *3 полиморфизмы, носительство которых снижает метаболизм варфарина, поэтому носителям этих полиморфизмов требуется существенно меньшая поддерживающая доза варфарина. Также известно, что фармакодинамика варфарина связана с молекулой-мишенью –

витамин К эпоксид редуктазой (*VKORC1*), а кодирует субъединицу 1 комплекса витамин К эпоксид редуктазы ген *VKORC1*. Оказалось, что носительство полиморфизма *VKORC1-1639 G>A* также определяет различную чувствительность пациентов к варфарину. Полиморфизмы в генах *CYP2C9* и *VKORC1* и их сочетание встречаются у 16–20% больных-европейцев, нуждающихся в приеме варфарина. По нашим данным [35], носители вышеописанных полиморфизмов имеют особенности в виде очень быстрого нарастания МНО, что требует особой осторожности при подборе дозы варфарина. Быстрое нарастание МНО у гиперчувствительных к варфарину пациентов может проявляться кровотечениями и нестабильностью МНО в период лечения. Подобные пациенты при отсутствии противопоказаний должны быть переведены на новые, или так называемые прямые, пероральные антикоагулянты (ППАКГ).

Помимо появления новых дезагрегантов, существенный прогресс в антитромботической терапии в последние 20 лет связан с появлением четырех ППАКГ: дабигатрана этаксилата, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана. В кардиологии ППАКГ изучены у больных с ФП в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта и тромбоэмболий. Их эффективность и безопасность сравнивались с «золотым стандартом» – варфарином – в крупных рандомизированных исследованиях. В настоящее время мы можем говорить о класс-эффекте ППАКГ у больных с ФП. Они показали как минимум сравнимую с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и тромбоэмболий, лучшую безопасность в отношении снижения риска геморрагических инсультов и как минимум тенденцию к снижению общей смертности. Тем не менее в результатах каждого исследования с новым антикоагулянтом имеются особенности, которые необходимо учитывать при выборе ППАКГ для конкретного больного. К настоящему времени известны результаты множества метаанализов и регистров [36, 37], подтверждающих большую безопасность и удобство использования этих антикоагулянтов у больных с ФП, связанное с отсутствием необходимости рутинного лабораторного контроля.

Механизмы развития атеротромбоза связаны с активацией не только тромбоцитов, но и каскада свертывания крови. Активацию каскада свертывания крови у пациентов с атеротромбозом отражает повышение концентрации D-димера. Наши исследования показали, что уровень D-димера связан с протяженностью атеросклеротического поражения [38]. У больных со стабильной ИБС содержание D-димера определяется наличием факторов риска и распространенного атеросклероза, так называемым «бременем атеротромбоза» и ассоциировано с тромбоцитскими осложнениями [39]. Комбинация антитромботических препаратов и антикоагулянтов у больных атеротромбозом представляется весьма логичной. В исследованиях, проведенных в 80–90-е годы прошлого столетия, в так называемую «доклопидогреловую эру» (APRICOT-2, OASIS, ASPECT-2, WARIS II и др.), изучалась эффективность варфарина у больных, переживших ИМ. Объединенный анализ этих исследований [40] показал, что комбинация варфарина с аспирином при сравнении с монотерапией аспирином достоверно снижает риск повторного инфаркта и инсульта, но увеличивает относительный риск кровотечений в 2,5 раза.

Появление ППАКГ, потенциально более удобных в применении и безопасных в отношении риска внутримозговых кровотечений, оживило интерес к их использованию в длительном лечении больных, переживших ОКС. Результаты исследования COMPASS [41] впервые показали преимущества комбинации аспирина с небольшой дозой антикоагу-

лянта – ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) по сравнению с монотерапией аспирином у больных стабильной стенокардией, имеющих дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска или мультифокальное атеросклеротическое поражение, в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий.

Присоединение даже небольшой дозы антикоагулянта к терапии аспирином неизбежно повышает риск кровотечений, однако выбранная доза ривароксабана не увеличила частоту фатальных геморрагий, хотя и увеличила общее число крупных кровотечений. Вероятно, будущие исследования должны быть направлены на поиск дополнительных критериев отбора пациентов для комбинированной терапии аспирином и ривароксабаном.

Появление новых антиагрегантов и антикоагулянтов, использование комбинаций двух, а порой и трех антитромботических препаратов обозначило проблему геморрагических осложнений и безопасности лечения. Понимание значимости тромбообразования в закрытии любого дефекта сосудистой стенки определило понятие «идеального» антитромботического препарата как способного устранить «верхушку» или наиболее активную часть тромба, в которой генерируется основное количество тромбина, оставив «пробку», необходимую для прикрытия дефекта сосудистой стенки. Решение этой проблемы чрезвычайно важно для оптимизации баланса между риском кровотечений и эффективностью антитромботического препарата, а также для снижения риска кровотечений.

История антитромботической терапии в кардиологии насчитывает почти 70 лет, и в ней несомненно значимость дошедших советских ученых. Создание в МГУ Г.В. Андреенком отечественного тромболитика фибринолизина, его первое успешное применение у больных с ИМ, проведенное Е.И. Чазовым, а затем и другими отечественными исследователями, сыграли важнейшую роль в доказательстве необходимости скорейшего восстановления проходимости инфаркт-связанной артерии. Первое в мире внутрикоронарное введение тромболитика, проведенное Е.И. Чазовым вместе с сотрудниками Всесоюзного кардиологического центра, позволило верифицировать тромбоз как причину ИМ и наглядно продемонстрировать эффективность тромболитической терапии при ИМ. Одним из важнейших достижений отечественных исследователей 60-х годов прошлого века явилось понимание необходимости не только устранения тромба с помощью тромболитика, но и создания условий, препятствующих его рецидиву, с помощью парентерального введения гепарина с дальнейшим переходом на АВК. Этот вывод, по сути, является утверждением необходимости длительной антитромботической терапии у больных с ИБС, влияние которой на определяющие прогноз события было доказано значительно позже. За прошедшие 70 лет антитромботическая терапия при ИБС претерпела существенные изменения, этому способствовал несомненный прогресс в понимании механизмов развития и взаимосвязи атеросклероза и тромбоза. Тем не менее основные принципы антитромботической терапии, заложенные отечественной школой в 60-е годы прошлого столетия, сохранились.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов Е.И. Роль спазма сосудов в нарушении антисвертывающей системы крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1960;(3):21-5 [Chazov EI. The role of vascular spasm in violation of the blood anti-coagulation system. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1960;(3):21-5 (In Russ.)].
2. Чазов Е.И., Андреенок Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизиним. *Кардиология*. 1962;(4):59-64 [Chazov EI, Andreenko GV. The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1962;(4):59-64 (In Russ.)].
3. Панченко В.М. Опыт клинического применения фибринолизина. *Терапевтический архив*. 1964;(1):43-50 [Panchenko VM. Clinical experience with fibrinolysin. *Therapeutic Archive*. 1964;(1):43-50 (In Russ.)].
4. Мазур Н.А., Салегина Т.С., Трубецкой А.В. О сосудорасширяющем действии фибринолизина. *Кардиология*. 1965;(1):58 [Mazur NA, Sapegina TS, Trubeckoj AV. On the vasodilating effect of fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1965;(1):58 (In Russ.)].
5. Янушкевичус З.К., Блужас И.Н. Основные положения клинического применения антикоагулянтов фибринолитических средств. Каунас: Швиеса, 1966 [Yanushkevichus ZK, Bluzhas IN. *Osnovnye polozheniya klinicheskogo primeneniya antikoagulyantov fibrinoliticheskikh sredstv* [The main provisions of clinical use of anticoagulants fibrinolytic agents]. Kaunas: Shviesia, 1966 (In Russ.)].
6. Гефтер А.И., Пономарева А.Г., Жданов Ю.Е. Лечение фибринолизиним и гепарином больных инфарктом миокарда и с сосудистыми тромбозами. Тезисы докладов 8-го съезда терапевтов Украинской ССР. Киев, 1965. С. 65 [Geftter AI, Ponomareva AG, Zhdanov YuE. Treatment of fibrinolysin and heparin in patients with myocardial infarction and vascular thromboembolism. Abstracts of the 8th Congress of therapists of the Ukrainian SSR. Kiev, 1965. P. 65].
7. Панченко В.М. Опыт клинического применения фибринолизина *Врачебное дело*. 1966;(11):8 [Panchenko VM. Clinical experience with fibrinolysin. *Vrachebnoe delo*. 1966;(11):8 (In Russ.)].
8. Панченко В.М. Свертывающая и противосвертывающая система в патогенезе и лечении внутрисосудистых тромбозов. М.: Медицина, 1967 [Panchenko VM. *Svertvyayushchaya i protivosvertvyayushchaya sistema v patogeneze i lechenii vnutrisosudistyykh trombozov* [Coagulation and anticoagulation system in the pathogenesis and treatment of intravascular thrombosis]. Moscow: Medicina, 1967 (In Russ.)].
9. Мазур Н.А., Руда М.Я., Кац И.А., Овруцкий Я.С. Изучение действия фибринолитических препаратов на экспериментальный тромбоз. *Кардиология*. 1967;(7):67 [Mazur NA, Ruda MYa, Kac IA. Study of the effect of fibrinolytic drugs on experimental thrombosis. *Kardiologiya*. 1967;(7):67 (In Russ.)].
10. Чазов Е.И. Антикоагулянтная и фибринолитическая терапия. В кн.: Острый инфаркт миокарда. М., 1969 [Chazov EI. Anticoagulant and fibrinolytic therapy. In: *Ostryj infarkt miokarda* [Acute myocardial infarction]. Moscow, 1969 (In Russ.)].
11. Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М.: Медицина, 1977 [Chazov EI, Lakin KM. *Antikoagulyanty i fibrinoliticheskie sredstva* [Anticoagulants and fibrinolytic agents]. Moscow: Medicina, 1977 (In Russ.)].
12. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В., Саргин К.Е., Садовская Г.В., Руда М.Я. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1976;48(4):8-19 [Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaya GV, Ruda MYa. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 1976;48(4):8-1 (In Russ.)].
13. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural MI. *N Engl J Med*. 1980;303:897.
14. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, et al. Intracoronary application of nitroglycerin and SK. *Clin Cardiol*. 1979;(1):354.
15. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardica (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;(1):397-402.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardica (GISSI): Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet*. 1987;(2):871.
17. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;(2):349-60.

18. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309:396-403.
19. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrasone, or both in unstable angina. Results of Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313:1369-75.
20. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
21. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK Group. *Lancet.* 1990;336:827-30.
22. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
23. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2011;345:494-502. doi: 10.1056/NEJMoa101746
24. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmborg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.
25. Borja J, García O, Donado E, Izquierdo I. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction. *Lancet.* 2006 Mar 11;367(9513):811-2.
26. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):e82-292.
27. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 1;55(22):2435-45. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.007
28. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
29. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al.: PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
30. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet.* 1981 Jun 6;1(8232):1225-8.
31. RISC Group Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet.* 1990;336:827-30.
32. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wiecek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):81-8.
33. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияниена частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз.* 2017;(2):115-30 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The efficacy of long-term warfarin therapy: the impact on the incidence of ischemic cerebrovascular disorders and clinical predictors of developing such disorders (Results of a prospective 10-year follow-up study). *Atherothrombosis Journal.* 2017;(2):115-30 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130
34. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз.* 2017;(1):145-62 [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, Krivosheeva EN. Vereina NK, Vorob'eva NA, Galkina IS, et al. Safety of long-term therapy with warfarin: hemorrhage frequency and clinical predictors (results of a prospective 15-year follow-up). *Atherothrombosis Journal.* 2017;(1):145-62 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2017-1-28-32
35. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., Vereina Н.К., Воробьева Н.А., Галкина И.С. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз.* 2015;(1):74-86 [Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, Vereina NK, Vorob'eva NA, Galkina IS, et al. Rapid warfarin saturation rates are a predictor of the prediction of excessive hypocoagulation. Modernization of the warfarin dose selection algorithm. *Atherothrombosis.* 2015;(1):74-86 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2307-1109-2015-1-74-86
36. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. Results from a nationwide Danish Cohort study. *Circulation.* 2019;139:775-86. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.118.036248
37. Cools F, Wollaert B, Vervoort G, et al. Treatment patterns in anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in Belgium: results from the GARFIELD-AF registry. *Acta Cardiologica* 2018 Oct 27:1-10. doi: 10.1080/00015385.2018.1494089
38. Panchenko E, Dobrovolsky A, Davletov K, et al. D-dimer and fibrinolytic system in patients with various degrees of atherosclerosis. *Eur Heart J.* 1995;16:38-42
39. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Джалилова Г.В., Деев А.Д., Панченко Е.П. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология.* 2012;(1):4-14 [Komarov AL, Shahmatova OO, Pyushchenko TA, Dzhaliilova GV, Deev AD, Panchenko EP. Factors determining prognosis in patients with stable coronary heart disease (based on the results of five-year prospective follow-up). *Kardiologiya.* 2012;(1):4-14 (In Russ.)].
40. Rothberg MB, Selestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after MI or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005;143(4):241-50.
41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017Aug; Oct 5;377(14):1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Поступила 11.03.2019