

А.Н. Пархоменко, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН України, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

# Эволюция анти тромботической

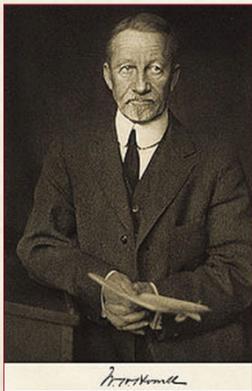
**Актуальность темы анти тромботической терапии обусловлена высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью во всем мире и высоким уровнем смертности от атеротромботических осложнений. По ежегодному приросту этого показателя Украина на сегодня занимает лидирующие позиции, что обусловлено в первую очередь неэффективной первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактикой на популяционном уровне. Адекватная анти тромботическая терапия является одним из важных аспектов такой профилактики – неслучайно на протяжении нескольких десятилетий вопросам ее оптимизации и повышения эффективности и безопасности исследователи уделяют большое внимание. За всю историю разработки и внедрения анти тромботических препаратов был пройден долгий, но успешный путь, который изменил концепцию их использования и сегодня представляет исследователям и практическим врачам возможность длительного и безопасного применения анти тромботической терапии у пациентов с высоким риском атеротромботических осложнений. Поиск в этом направлении продолжается.**

В развитии атеротромбоза выделяют несколько основных моментов: разрушение покрышки атеросклеротической бляшки, активация процессов воспаления, тромбоцитов и запуск каскада коагуляции. Вследствие активации коагуляционных процессов образуется тромбин – ключевой фермент системы свертывания крови, способствующий превращению фибриногена в фибрин и индуцирующий агрегацию тромбоцитов.

Основные направления анти тромботической терапии связаны с воздействием на систему свертывания крови путем ингибирования агрегации тромбоцитов (анти тромботическая терапия) и инактивации факторов свертывания крови (антикоагулянтная терапия). Существует третье направление (тромболитическая терапия), связанное с непосредственным разрушением тромбов в острых периодах сердечно-сосудистых событий с целью быстрого восстановления проходимости сосуда.

## Антикоагулянтная терапия

История антикоагулянтной терапии началась в 1937 г., когда группа ученых под руководством Ч. Беста получила очищенный прямой антикоагулянт гепарин (кристаллическую натриевую соль гепарина) и применила его с целью предотвращения прогрессирования тромбоза у человека. Открыл гепарин в 1916 г. студент медицинского факультета Университета Дж. Хопкинса (Балтимор, США) Дж. Маклин при изучении тромбопластической активности человеческого организма на кафедре физиологии под руководством профессора В. Хоувелла. В 1918 г. В. Хоувелл совместно с Л.Е. Холтом произвели детальное исследование антикоагулянтной субстанции и назвали ее гепарином.



В. Хоувелл

Клиническое использование нефракционированного гепарина (НФГ) началось в 40-е годы прошлого века, его активно применяли во время Второй мировой войны для профилактики тромботических осложнений. Дальнейшее изучение механизма действия гепарина и поиск путей оптимизации терапевтической тактики у пациентов с атеротромботическими осложнениями обусловили появление новой концепции его лечебного использования, которую предложил в 1950 г. Ч. Бест, предположив, что наиболее эффективным действие НФГ является при использовании в малых дозах.

Проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением гепарина было начато в 70-е годы. Данные этих исследований подтвердили полученные в клинической практике результаты, свидетельствующие об эффективности НФГ в профилактике тромбозов, тромбозов и смерти от этих осложнений не только при инфаркте миокарда (ИМ), но и у пациентов с любой локализацией тромбоза.

Однако на эффективность НФГ в отношении ингибирования процесса коагуляции в значительной степени влияют несколько факторов, к которым относятся гепариннейтрализующий протеин (тромбоцитарный фактор 4 – PF4), высвобождаемый тромбоцитами, а также протромбиновый комплекс, находящийся на поверхности тромбоцитов и защищенный от действия комплекса гепарин-антитромбин III. НФГ обладает быстрым, но коротким периодом действия и требует постоянного лабораторного контроля. Кроме того, влияние гепарина на тромбоциты и проницаемость сосудов обуславливало увеличение риска развития микрососудистых кровотечений и возникновение тромбоцитопении, требующей немедленной отмены препарата. Серьезными побочными эффектами длительной терапии НФГ являются остеопороз и некроз кожи.

Таким образом, результаты применения НФГ в профилактике атеротромботических осложнений хотя и были революционными на тот момент, но не отвечали в полной мере потребностям исследователей и практических врачей, что обусловило поиск новых антикоагулянтов, более селективных по сравнению с гепарином ингибиторов факторов коагуляции.

В 80-х годах прошлого века началось изучение в рандомизированных клинических исследованиях эффективности и безопасности антикоагулянтов нового поколения – низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые имели ряд преимуществ по сравнению с НФГ, действуя более селективно (на фактор Ха и тромбин) и обладая более высокой биодоступностью, более продолжительным периодом полувыведения после подкожной инъекции, удобством дозирования из-за более широкого терапевтического диапазона и прогнозируемого ответа. НМГ надропарин кальций и дальтепарин натрий, продемонстрировавшие преимущества в сравнении с НФГ в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), сегодня используются в лечении тромбозов глубоких вен и в профилактике тромбозов при ортопедических, онкологических и общетерапевтических операциях. В кардиологии им на смену пришли фондапаринукс (первый одобренный к клиническому применению селективный ингибитор фактора Ха) и эноксапарин, которые включены в современные международные рекомендации по лечению пациентов с ОКС как наиболее изученные, эффективные и безопасные препараты этой группы. В исследовании AMI-SK с использованием НМГ эноксапарина было показано, что этот препарат в качестве средства дополнительной анти тромботической терапии необходимо применять практически у всех пациентов с ОКС, которым проводится тромботическая терапия (ТЛТ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Результаты исследований OASIS-6 (фраксипарин) и EXTRACIT TIMI 25 (эноксапарин) позволили пересмотреть подход к использованию антикоагулянтной терапии у больных ОКС с подъемом сегмента ST, подвергнутых тромболитису, и признать целесообразным увеличение минимальной продолжительности антикоагулянтной терапии после тромболитиса до 48 ч – для НФГ, а для эноксапарина и фондапаринукса – до 8 суток или до окончания срока госпитализации с целью предотвращения развития ретромбоза инфарктзависимой артерии. При проведении ЧКВ к фондапаринуксу должен быть добавлен препарат с анти тромботической активностью (НФГ или бивалирудин). Фондапаринукс также рекомендован больным ОКС с подъемом сегмента ST, у которых реперфузионная терапия не проводилась.

Другим антикоагулянтом, применяемым в клинической практике в течение 50 лет наряду с НФГ, был антагонист витамина К варфарин, снижающий активность факторов свертывания II (протромбина), VII, XI и X.

Как и в случае со многими открытиями, имевшими важное значение для клинической практики, открытие варфарина произошло благодаря стечению обстоятельств. В 1924 г. канадский ветеринар-патологоанатом Ф. Шоффилд объяснил причину смертельного геморрагического диатеза крупного рогатого скота употреблением перегнившего сладкого клевера, известного в Европе как донник белый и донник лекарственный. В 1929 г. другой ветеринар Л. Родерик обнаружил, что у пораженного донником скота наблюдалось резкое снижение уровня протромбина.

В 1939 г. К.П. Линк и соавт. из вышеупомянутого клевера выделили дикумарол – активный геморрагический агент, образующийся в заплесневелом сене, а в 1940 г. – синтезировали дикумарол в кристаллах, впервые испытанный на людях в 1941 г. О. Мейром.

Однако К. Линк продвигал использование дикумарола в качестве крысиного яда. В 1948 г. он синтезировал и запатентовал более мощное вещество, названное warfarin (от Wisconsin Alumni Research Foundation).

Следующим случаем в цепочке обстоятельств, которые обусловили появление и закрепление позиций варфарина в клинической практике, стала неудачная попытка суицида с помощью этого вещества, считавшегося крайне токсичным для человека. Этот случай заставил исследователей обратить



А.Н. Пархоменко

внимание на варфарин с точки зрения возможности клинического применения.

Первое официальное сообщение об успешном опыте клинического применения варфарина было сделано в 1955 г., и уже в следующем году препарат был назначен президенту США Эйзенхауэру, перенесшему ИМ. В течение последующих 50 лет варфарин был одним из наиболее широко назначаемых антикоагулянтов в мире.

В СССР варфарин начали применять в 60-х годах у пациентов с обширными ИМ. И только в 80-е годы были проведены первые клинические исследования с использованием варфарина при остром ИМ, результаты которых продемонстрировали его эффективность в уменьшении частоты тромбоэмболических осложнений. Так, в исследовании WARIS применение варфарина у пациентов, перенесших ИМ, обусловило снижение риска повторного ИМ, инсультов и смерти.

Сложности в использовании варфарина связаны с тем, что режим дозирования препарата после прохождения начального этапа лечения с использованием минимальных доз устанавливается индивидуально, в зависимости от результатов определения протромбинового времени или международного нормализованного соотношения (МНО), которое должно находиться в пределах терапевтического окна (2-3). Во время подбора дозы варфарина контроль МНО осуществляется один раз в 2-3 дня, в дальнейшем – 1 раз в месяц. Прием варфарина обуславливает необходимость в постоянном патронаже пациента с коррекцией дозы препарата и постоянной оценкой факторов, влияющих на уровень МНО, колебания которого могут быть вызваны лабораторными погрешностями, высоким содержанием витамина К в пище, а также изменениями метаболизма варфарина. Еще одной частой причиной отсутствия адекватной антикоагуляции при назначении варфарина является низкая приверженность пациентов к лечению.

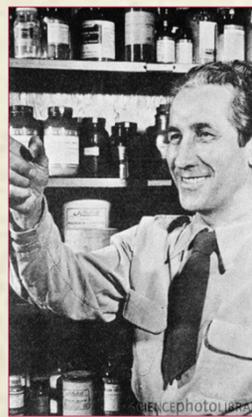
Кроме того, современное понимание механизмов атеротромбоза диктует необходимость сочетанного применения анти тромботических средств. Однако добавление варфарина к Аспирину в клинических исследованиях либо не обеспечило преимуществ в снижении риска атеротромботических осложнений по сравнению с монотерапией аспирином, либо приводило к увеличению риска геморрагических осложнений, которые нивелировали пользу такой терапевтической тактики. В связи с этим вопрос о пользе сочетанного назначения варфарина и аспирина остается на сегодня спорным.

Таким образом, применение варфарина сопряжено со значительными трудностями, и в 2006 г. эксперты FDA констатировали неудовлетворительный контроль терапии варфарином во всем мире и необходимость внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов, не менее эффективных, но более удобных в использовании.

За прошедшие 6 лет были разработаны и испытаны в клинических исследованиях новые пероральные антикоагулянты, действующие непосредственно на факторы свертывания крови. Появление препаратов, селективно воздействующих на наиболее привлекательную цель коагуляционного каскада – фактор Ха, открыло новую эру применения пероральных антикоагулянтов.

Эффекты одного из представителей этой группы – аписабана\* были изучены в исследованиях AVERROES и ARISTOTEL с участием пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), для которых характерен высокий риск развития сосудистых осложнений. В исследовании ARISTOTEL аписабан обеспечил значительное снижение риска развития инсульта и системных эмболий (на 21%), геморрагических инсультов, больших кровотечений и смерти по сравнению с варфарином.

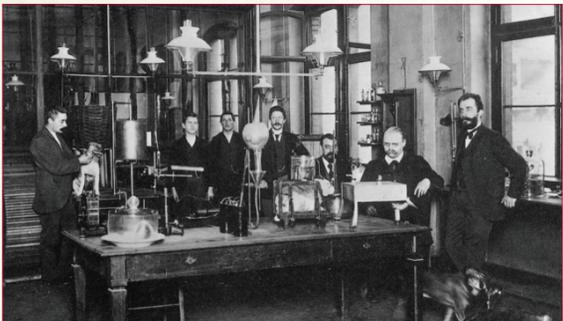
Наиболее изученным и успешно применяющимся препаратом из группы селективных ингибиторов фактора Ха является ривароксабан (Ксарелто®), который характеризуется быстрым началом действия, предсказуемым ответом, высокой биодоступностью, не требует рутинного мониторинга и имеет минимальный потенциал взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами.



К. Линк

# Терапии: история успеха

В крупном международном исследовании ATLAS ACS-TIMI 46 было показано, что добавление перорального антикоагулянта ривароксана (Ксарелто®) к стандартной антитромбоцитарной терапии АСК или АСК и тиаенопиридином пациентов с ОКС в течение 6 мес сопровождается тенденцией к снижению риска основных ишемических событий (смертность, ИМ, инсульт, рецидивы ишемии, требующие реваскуляризации миокарда) и достоверно уменьшает частоту вторичной конечной точки (смертность, инсульт, ИМ). Это исследование позволило выбрать оптимальные дозы ривароксана, при которых сохраняется оптимальный баланс эффективности и безопасности терапии – 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки для дальнейшего использования в долгосрочном исследовании ATLAS ACS-TIMI 51.



Лаборатория фирмы Bayer, 1897 г.

В исследовании MAGELLAN с участием пациентов терапевтического профиля с острыми состояниями и высоким риском тромбозомболических осложнений, завершившемся в 2011 г., применение ривароксана на протяжении 35 дней ассоциировалось с более выраженным снижением риска возникновения венозных тромбозомболий по сравнению со стандартной 10-дневной терапией эноксапарином. При этом в группе ривароксана наблюдалось увеличение риска кровотечений, однако авторы исследования отметили, что полученные результаты были ожидаемыми, и следующим шагом анализа результатов этого исследования является ретроспективный анализ, который должен показать, в каких подгруппах пациентов польза терапии ривароксаном превышает риск осложнений. Результаты этого исследования крайне важны, учитывая, что в нем участвовали пациенты с сердечной недостаточностью, пороками сердца, пневмониями, госпитализированные в связи с ухудшением состояния или по поводу других причин.

В двойном слепом исследовании III фазы ROCKET AF была показана более высокая эффективность ривароксана (1 таблетка 20 мг 1 раз в сутки) по сравнению с варфарином в отношении профилактики инсульта и нецеребральной системной тромбозомболии у пациентов с ФП (снижение относительного риска на 21%). Кроме того, ривароксан продемонстрировал сопоставимую частоту больших и клинически значимых малых кровотечений и более низкую частоту внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином.

В настоящее время ривароксан (Ксарелто®) является единственным новым пероральным антикоагулянтом, зарегистрированным в странах Евросоюза и в Украине по трем показаниям: профилактика инсульта и системных тромбозомболий у пациентов с неклапанной ФП; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и профилактика рецидива ТГВ и тромбозомболии легочной артерии после острого ТГВ у взрослых; профилактика венозной тромбозомболии у взрослых пациентов, перенесших большие ортопедические операции, включая эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов.

Таким образом, сегодня в нашем распоряжении имеется антикоагулянт нового поколения, который является реальной альтернативой варфарину, обеспечивая более эффективную и безопасную защиту от тромбозомболических осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском различных категорий.

Еще одной альтернативой варфарину на современном этапе является прямой ингибитор тромбина дабигатран – пероральный антикоагулянт, зарегистрированный в Украине с показанием для применения с целью профилактики венозных тромбозомболических осложнений у пациентов, перенесших обширные ортопедические операции. На сегодня мы также располагаем результатами исследования RE-LY, в котором дабигатран в дозе 110 мг/сут продемонстрировал сходную с варфарином частоту развития инсультов и системных эмболий и меньший риск развития массивных кровотечений. В этом исследовании дабигатран в дозе 150 мг/сут имел преимущество перед варфарином в отношении профилактики инсультов и системных эмболий, однако увеличивал риск кровотечений.

Следует отметить, что прямые ингибиторы тромбина занимают важное место в антитромботической терапии, и первый из представителей этой группы – гирудин (фермент, вырабатываемый пиявками), – применялся в лечебных целях еще древними целителями: Гиппократ и Гален использовали

гирудотерапию для сохранения баланса субстанций – крови, флегмы, черной и желтой желчи. Антитромботические свойства секрета, выделяемого пиявками, были обнаружены в 1884 г. физиологом из Бирмингема Дж. Хайкрафтом, а в чистом виде гирудин был выделен в 1904 г.

Синтетическим прямым ингибитором тромбина, созданным с помощью геной инженерии, является бивалирудин, который в отличие от НФГ не вызывает тромбозитопении, может блокировать тромбин, связанный с фибрином, и имеет больший антикоагулянтный потенциал. В клинических исследованиях показаны преимущества бивалирудина в комбинации с антагонистом Пв/Ша-рецепторов по сравнению с комбинацией НФГ + антагонист Пв/Ша-рецепторов в отношении снижения частоты ишемических событий и кровотечений при интервенционных вмешательствах. Установлен устойчивый позитивный эффект бивалирудина (на протяжении трех лет) в отношении снижения риска развития больших кровотечений. Таким образом, был сделан вывод о более благоприятном профиле безопасности бивалирудина по сравнению с гепарином, и в настоящее время бивалирудин рекомендован для осуществления антикоагулянтной терапии при проведении ЧКВ и стентирования.

## Антитромбоцитарная терапия

Еще 400 лет до н.э. Гиппократ назначал листья и кору ивы – естественные источники салицилатов – при лечении лихорадки. В 1838 г. из ивовой коры был выделен салицин в чистом виде, а позже – салициловая кислота, обладавшая жаропонижающим эффектом, но негативно влияющая на желудочно-кишечный тракт. Вскоре после этого химик Ч.Ф. Герхардт впервые синтезировал АСК, а в 1897 г. согласно официальной версии сотрудниками фирмы Bayer Артуром Эйхенгрюном, возглавлявшим фармацевтический отдел лаборатории, и его подчиненным Феликсом Хоффманом была разработана технология получения чистой АСК, не теряющей своей активности при хранении. В 1900 г. был запатентован препарат АСК – Аспирин.



А. Эйхенгрюн



Ф. Хоффман

Около 30 лет назад английский фармаколог Джон Вейн и соавт. установили, что АСК подавляет процессы внутриклеточного синтеза биологически активных веществ – простагландинов, что позволило раскрыть механизмы ее биохимического действия. В 1982 г. работа Дж. Вейна была отмечена Нобелевской премией по физиологии и медицине.

Первые рандомизированные клинические исследования с использованием Аспирина в дозах от 300 до 1500 мг/сут проведены в 70-е годы. Метаанализ этих исследований выявил снижение риска смерти и повторных ИМ на 20%. Другой метаанализ 1994 г. продемонстрировал снижение риска смерти, инсульта, острого ИМ на 29% независимо от используемой дозы Аспирина (от 75 до 325 мг/сут). В исследовании ISIS-2 было показано, что назначение Аспирина в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость пациентов, получивших тромболитис, уже через месяц лечения. Кроме того, доказана эффективность Аспирина при применении у пациентов, перенесших вмешательства на коронарных артериях.

На сегодня доказательная база Аспирина во вторичной сердечно-сосудистой профилактике – одна из наиболее мощных.

В отношении эффективности Аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений недавний метаанализ продемонстрировал гендерные различия: у женщин эффективность препарата в предупреждении ИМ не превысила эффективность плацебо, у мужчин – оказалась достоверно выше, тогда как в отношении предупреждения инсультов получены противоположные результаты, свидетельствующие об эффективности профилактики Аспирином у женщин и о недостоверности его преимущества перед плацебо у мужчин.

Новые возможности повышения эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС связаны с сочетанным использованием АСК и других антитромбоцитарных препаратов – тиаенопиридинов (клопидогрель, прасугрель), селективно угнетающих АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, и прямого ингибитора P2Y12-рецептора АДФ тикагрелора. Это направление развивалось стремительно и успешно, демонстрируя появление все более безопасных методов и широкие перспективы в улучшении прогноза пациентов

с ОКС. В исследованиях с участием больных ОКС с подъемом (CLARITY TIMI-28 и COMMIT/CCS) и без подъема сегмента ST (CURE) были показаны преимущества двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрель + АСК) по сравнению с монотерапией АСК в отношении снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий. Всего через несколько лет появились данные, свидетельствующие о том, что тиаенопиридин новой генерации прасугрель в сравнении с клопидогрелем обеспечивает дополнительное (на 19%) снижение риска развития ИМ и тромбоза стентов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST при выполнении ЧКВ (исследование TRITON-TIMI 38). Эти результаты стали поводом для того, чтобы при лечении пациентов данной категории рассматривать прасугрель в качестве альтернативы клопидогрелю, применение которого в ряде случаев осложнялось наличием к нему резистентности. Двойная антитромбоцитарная терапия АСК и тиаенопиридином стала ключевой стратегией ведения больных с ОКС и пациентов, подверженных ЧКВ. Однако терапия прасугрелем сопровождалась увеличением риска массивных кровотечений, и поиск более эффективного и безопасного препарата, который мог бы служить компонентом двойной антитромбоцитарной терапии наряду с АСК, продолжался. Этот поиск увенчался успехом – через некоторое время были представлены результаты исследования PLATO, в котором тикагрелор в сравнении с клопидогрелем при применении у пациентов с подъемом и без подъема сегмента ST обеспечивал статистически значимое снижение риска развития сосудистой смерти, ИМ и инсульта без увеличения риска массивных кровотечений. При этом преимуществ тикагрелора обеспечивались независимо от выбранной тактики лечения – консервативной или инвазивной. Тикагрелор в комбинации с АСК сегодня занимает ведущие позиции в международных рекомендациях по лечению пациентов с ОКС.

Работа в направлении усовершенствования антитромбоцитарной терапии была продолжена, и с целью изучения эффектов перорального селективного блокатора рецепторов тромбина ворапаксара было организовано крупное исследование



TRA-2P с участием пациентов с перенесенным ИМ или заболеваниями периферических сосудов. Однако результаты, полученные в этом исследовании, свидетельствовали не только о снижении риска развития сердечно-сосудистой смерти и ишемических событий, но и об увеличении риска кровотечений, включая внутричерепные геморагии.

В каком направлении будет продолжен поиск и будет ли найден препарат для более эффективной и безопасной двойной антитромбоцитарной терапии – покажет время.

Современные достижения фармакологии чрезвычайно повысили эффективность антитромботической терапии. Однако следует помнить, что применение любого препарата сопряжено с риском развития побочных эффектов, и наиболее серьезными неблагоприятными реакциями при использовании антитромботических средств, значительно ухудшающими течение заболевания и увеличивающими риск смерти, являются кровотечения. Поэтому, назначая антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно оценивать соотношение пользы и риска у каждого пациента – только при таком условии можно рассчитывать на получение уникальных результатов, наблюдавшихся в клинических исследованиях.

\*аспирибан не зарегистрирован в Украине.