

стве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15–16 нояб. 2012 г. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 4 (22). — С. 83–84.

18. Осложнения экстраперитонеальной кольпопексии с применением системы Prolift / А. А. Попов [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Мин. здрав. и соц. развития РФ; под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. — М., 2010. — С. 218–219.

19. Анализ осложнений операций Prolift / А. А. Попов [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Мин. здрав. и соц. развития РФ; под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. — М., 2010. — С. 219.

20. Стволовые клетки взрослых: проблемы получения, дифференцировки *in vitro*, перспективы клинического применения / С. М. Космачёва // Медицинские новости. — 2008. — № 9. — С. 5–9.

21. Колесникова, А. И. Мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки костного мозга человека в медицинской практике: обоснование, результаты и перспективы / А. И. Колесникова // Гематол. и трансфузиол. — 2008. — Т. 53, № 5. — С. 36–39.

22. Биологические свойства и возможности клинического использования мезенхимальных стволовых клеток / О. С. Татарнинова [и др.] // Онкогематология. — 2009. — № 4. — С. 33–44.

23. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии / А. А. Хадарцев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 3. — С. 147–151.

24. Роль регуляторных Т-клеток CD4+ и CD25+ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина / И. А. Корсунский [и др.] // Онкогематология. — 2008. — № 3. — С. 45–51.

25. Еремеева, М. В. Возможности применения стволовых клеток и клеток-предшественников для стимуляции ревааскуляризации и регенерации органов / М. В. Еремеева // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2010. — Т. XII, № 1. — С. 86–93.

26. Богдан, В. Г. Сравнительная характеристика композиционных биоматриц с трехмерным желатиновым матриксом и мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани / В. Г. Богдан [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. — 2010. — Т. 54, № 3. — С. 105–109.

Поступила 18.01.2013

УДК 616.151.5-036.88-085

АДЕКВАТНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В АСПЕКТЕ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (обзор литературы)

Д. П. Саливончик

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассматривается адекватная анти тромботическая терапия при острых коронарных синдромах, позволяющая на основании доказательной медицины значительно снизить смертность пациентов. На современном этапе использование клопидогрела требует наиболее раннего его применения — при первом контакте врача с пациентом с учетом предстоящего чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, клопидогрел (Зилт), снижение смертности.

ADEQUATE ANTITHROMBOTIC THERAPY: REDUCTION OF MORTALITY BY THE RESULTS OF INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS (literature review)

D. P. Salivonchyk

Gomel State Medical University

The article considers adequate antithrombotic therapy in acute coronary syndromes, which on the basis of evidence-based medicine makes it possible to significantly reduce mortality in patients. At the present stage, the application of clopidogrel requires its earliest prescription to the patients during their first visit to the doctor with the account of forthcoming percutaneous coronary surgery.

Key words: antithrombotic therapy, clopidogrel (Zilt), reduction in mortality.

Введение

По современным представлениям наличие атеротромбоза в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является основным моментом в понимании и выборе анти тромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), формирующей более 50 % смертельных исходов среди всех нозологий [17].

Нормальное состояние крови обеспечивают три системы: свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая. При повреждении эндотелия нарушается его антикоагулянтная функция. Тромбоциты изменяют форму на сферическую с отростками и выделяют

ряд биологически активных веществ, потенцирующих их адгезию и агрегацию. Через гликопротеиновые рецепторы GP Ia/IIa и фибронектин тромбоциты приклеиваются к коллагену субэндотелия (адгезия). Через гликопротеиновые рецепторы GP IIb/IIIa и фибриноген тромбоциты склеиваются между собой (агрегация), образуя первичный тромбоцитарный тромб [16].

Свертывающая система

Гемостаз протекает по двум условно выделенным направлениям — внешнему и внутреннему, а завершается общим. *Внешний путь* начинается с активации тканевого фактора (III) и проконвертина (фактор VII). Фактор VIIa на-

прямую и через действие на фактор IX активирует фактор X. *Внутренний путь* — с активации (в присутствии прекалликреина и высокомолекулярного кининогена) контактного фактора (XII), который активирует предшественник плазменного тромбопластика (фактор XI). Факторы XIIa и XIa активируют фактор Кристмаса (IX). Фактор IXa активирует фактор X в присутствии фактора VIIIa и ионов Ca²⁺. *Общий путь* начинается с активации фактора X в присутствии фактора VIIIa и ионов Ca²⁺. Фактор Xa в присутствии фактора V и ионов Ca²⁺ активирует протромбин (фактор II), переводя его в тромбин (фактор IIa) — ключевой фактор тромбообразования. Тромбин гидролизует фибриноген (фактор I) до фибрина (фактор Ia). Фибрин полимеризуется, образуя нити, в которых застревают клетки крови, прежде всего, эритроциты. Одновременно тромбин (фактор IIa) активизирует фибринстабилизирующий фактор (XIII), который связывает между собой отдельные нити фибрина и повышает устойчивость тромба. Процесс ограничения тромбообразования контролируют противосвертывающая и фибринолитическая системы [5].

Противосвертывающая система

Адгезию и агрегацию тромбоцитов и образование первичного тромбоцитарного тромба ингибирует простаглицлин, выделяемый эндотелием сосудов. Основной ингибитор свертывающей системы — антитромбин III; он инактивирует тромбин (фактор IIa) и факторы свертывания крови (XIa, Xa, IXa).

Фибринолитическая система

Фибринолитическая система разрушает фибрин. Ее главный компонент — плазмин (фибринолизин) образуется из плазминогена под действием активаторов (тканевого активатора плазминогена, урокиназы). Плазмин расщепляет фибрин на отдельные фрагменты — продукты деградации фибрина.

Для предупреждения образования тромбов и для лечения используются три группы лекарственных средств: антитромбоцитарные, антикоагулянтные и тромболитические [2].

1. Антитромбоцитарная терапия

Аспирин

Аспирин — ацетилсалициловая кислота (АСК) применяется в медицине уже более 100 лет, с 1898 года. Он инактивирует циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ1 и ЦОГ2), которые обеспечивают превращение арахидоновой кислоты в простагландин H₂. Последний является предшественником тромбоксана (TXA₂) и простаглицлина (PGI₂). Тромбоксан индуцирует агрегацию тромбоцитов и способствует вазоконстрикции, а простаглицлин ингибирует агрегацию и определяет вазодилатацию. При этом тромбоксан имеет сильную зависимость от ЦОГ1, а простаглицлин способен формироваться как путем воздействия ЦОГ1, так и

ЦОГ2. АСК почти в 100 раз активнее ингибирует ЦОГ1, чем ЦОГ2, в связи с чем противотромботический эффект аспирина, зависящий от ингибиции ЦОГ1 и продукции тромбоксана, требует меньшей дозы препарата по сравнению с той, которая оказывает противовоспалительное действие [6]. В десятках крупных контролируемых исследований (HOT, ISIS-2, SAPAT) продемонстрирована высокая эффективность применения аспирина у пациентов с ИБС, при нестабильной стенокардии (НС), инфаркте миокарда (ИМ), чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), аорто-коронарном шунтировании (АКШ), установке стентов, при вторичной профилактике ишемических инсультов [11, 12, 24].

АСК назначается всем больным с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) при отсутствии противопоказаний. Рекомендуемая начальная доза 150–365 мг. В дальнейшем препарат назначается в дозе 75–325 мг/сут. Назначение АСК в суточной дозе 75–150 мг на 50 % уменьшает вероятность смерти и ИМ при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ [3, 4, 11]. Однако АСК не решает все проблемы антитромботической терапии ОКС. Известно, что, несмотря на терапию аспирином, 10–15 % больных с ОКС умирают или переносят крупноочаговый ИМ. Примерно 20 % перенесшим ОКС, в течение года требуется повторная госпитализация. Применение коронароангиографии (КАГ) у больных, переживших ОКС, позволило выявить признаки внутрикоронарного тромбоза спустя месяц после периода нестабильности. Повышенное содержание маркеров тромбообразования отмечено у большинства больных с ОКС, причем длительность этого повышения сохраняется на протяжении по меньшей мере 6 мес. [15, 28].

АСК, до опубликования результатов исследования CAPRIE в 1996 г. оставалась практически единственным дезагрегантом, эффективность и относительная безопасность которого при длительном применении были убедительно продемонстрированы у больных с перенесенным ИМ [8].

Тиенопиридины (клопидогрел, тиклопидин)

Клопидогрел (Плавикс, Зилт) селективно и необратимо блокирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов. В более ранних рекомендациях по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) назначение клопидогрела рассматривалось как альтернатива АСК при ее непереносимости. Однако с момента опубликования этих рекомендаций было проведено два крупных исследования: COMMIT-CCS-2 и CLARITY-TIMI-28, которые оценивали эффективность двойной антитромботической терапии (АСК+клопидогрел) у пациентов с ОКСпST [11].



Рисунок 1 — Эффективность комбинированной терапии АСК и клопидогрела (исследование COMMIT)

В исследовании COMMIT-CCS-2 частота комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт, составила в группе с использованием плацебо 10,1 %, а в группе, где применялся клопидогрель — 9,2 % ($p = 0,002$). В группе с использованием клопидогрела наблюдалось и снижение общей смерт-

ности (7,5 и 8,1 % соответственно, $p = 0,03$), данные представлены на рисунке 1 [4].

В исследовании CLARITY-TIMI-28 в группе, где применялся клопидогрель, частота первичной конечной точки составила 15 %, в группе использования плацебо — 21,7 % ($p < 0,001$), данные представлены на рисунке 2 [3].



Рисунок 2 – Эффективность клопидогрела в снижении сердечно-сосудистой смертности (исследование CLARITY)

Назначение клопидогрела (препарат Зилт) в связи с наличием терапевтической эквивалентности с оригинальным клопидогрелом и доступной стоимостью, несомненно, обеспечит лучшую приверженность лечению у большего количества пациентов, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации. За время наблюдения за пациентами не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития нежелательных событий в исследованных группах как на этапе госпитализации, так и на 150-е сутки после рандомизации [1, 10].

Сравнительно высокая частота выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных, включенных в исследование CURE, сделала возможным выполнение в рамках этого иссле-

дования еще одного проспективного сравнения — PCI-CURE. Кривые накопления риска неблагоприятных исходов при использовании клопидогрела и плацебо продолжали расходиться в течение всего периода исследования, а относительное снижение риска смерти и (или) ИМ с момента рандомизации до окончания наблюдения составило 31 % (8,8 % — клопидогрель, 12,6 % — плацебо), то есть заметно больше, чем в исследовании CURE в целом [19].

Нагрузочная доза клопидогрела (Зилта) необходима для уменьшения времени до достижения максимального ингибирования агрегации тромбоцитов, что особенно важно у больных с ОКС, а также при проведении ангиопластики, то есть у больных, у которых нет времени для начала лечения с более низких доз. Известно, что для дос-

тижения устойчивого уровня концентрации Зилта в крови при суточной дозе 75 мг требуется прием препарата в течение 5 дней. При нагрузочной дозе в 300–600 мг эффект наступает через 6–12 ч.

Подавление двух основных путей агрегации тромбоцитов — АДФ-зависимого и арахидонат/тромбоксанзависимого имеет несомненные перед монотерапией в предотвращении тромботических осложнений, что было доказано в отношении комбинации АСК и клопидогрела (Зилта) [10].

Продолжительность применения клопидогрела определена до 1 года после инвазивных вмешательств со стентированием коронарных сосудов и до 2–4 недель при ОКС в зависимости от вида последнего [16]. Доказанность эффективности клопидогрела у пациентов с ОКС позволила включить его в рекомендации по лечению больных в качестве одного из базисных препаратов, показанных как при проведении медикаментозной терапии по обычной схеме лечения, так и при осуществлении интервенционных вмешательств.

Празугрел и тикагрелол

Первым из антромбоцитарных агентов «эры после клопидогрела» в крупном рандомизированном контролируемом исследовании с клиническими конечными точками был изучен прасугрель. Эффективность и безопасность этого средства были сравнены у больных ОКСбпST с эффективностью и безопасностью клопидогрела в испытании TRITON [22]. Первичная конечная точка эффективности (смерть от сердечно-сосудистых причин, или нефатальный ИМ, или нефатальный инсульт) имела место у 12,1 % больных, получавших клопидогрел и у 9,9 % больных, получавших прасугрель ($p < 0,001$).

В исследовании PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) в группе использования тикагрелора было существенно меньше случаев кардиологической смертности и ИМ. Количество инсультов в двух группах было приблизительно равным. Применение тикагрелора у пациентов, подвергшихся стентированию, снижало риск тромбоза стента [29].

Тиенопиридины

Используются при непереносимости аспирина или его неэффективности, однако сами обладают выраженными побочными эффектами, поэтому в кардиологической практике применяется крайне редко [16].

Блокаторы гликопротеина Пб/Ша рецепторов тромбоцитов

Блокаторы гликопротеина (ГП) Пб/Ша рецепторов тромбоцитов являются наиболее мощными антитромбоцитарными препаратами, поскольку блокируют конечный этап агрегации тромбоцитов, связанный с формированием мостиков между адгезивными молекулами (фибриноген, фактор Виллебрандта) и активированными рецепторами тромбоцитов Пб/Ша.

Способность ИГП Пб/Ша снижать количество неблагоприятных тромботических исходов при проведении коронарной ангиопластики была доказана в исследованиях EPIC, EPILOG, EPIS-TENT, CAPTURE, ISAR REACT II (абциксимаб), IMPACT II, ESPRIT (эптифибатид). Наилучшие результаты при этом продемонстрировал препарат абциксимаб, а в исследовании TARGET он доказал свое преимущество перед тирофибаном в прямом сравнении. Исследования ISAR, REACT I и II показали, что на фоне применения аспирина и высоких нагрузочных доз клопидогрела абциксимаб снижает количество неблагоприятных исходов при проведении ангиопластики у пациентов с НС и ИМ, но не оказывает действия при плановой ангиопластике стабильных больных [21]. Метаанализ всех крупных исследований ИГП Пб/Ша свидетельствует о том, что при коронарной ангиопластике они снижают риск тромбозов на 37 %, а при консервативном лечении ОКС — лишь на 14 %.

У больных с ОКС рекомендуется проводить процедуру ЧКВ на фоне блокаторов ГП Пб/Ша непосредственно в ангиографической лаборатории.

Дипиридамола

Эффективность дипиридамола у больных с ОКС и после перенесенного ИМ как при монотерапии, так и в сочетании с АСК не доказана (исследования ПАРИС I, ПАРИС II) [16].

Таким образом, патогенетическая терапия, направленная против адгезии и агрегации тромбоцитов (данные рисунка 3), предполагает использование аспирина совместно с клопидогрелем (более эффективный прасугрел и тикагрелор в нашей стране пока не зарегистрированы) у пациентов с различными вариантами ОКС не вызывает сомнений. Использование ингибиторов Пб/Ша показано при ранней инвазивной стратегии [16].

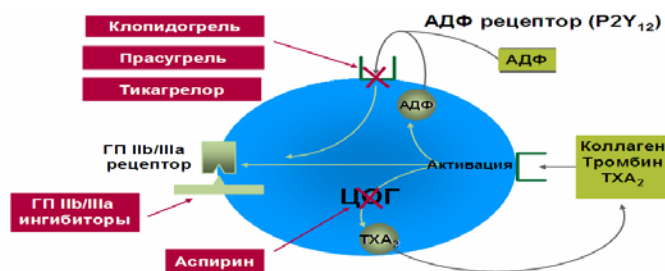


Рисунок 3 — Мишени для ингибирования функции тромбоцитов

2. Антикоагулянты

Предназначение антикоагулянтной терапии — ингибирование плазменных факторов свертывания крови с целью профилактики образования или ограничения распространения тромбов. Эти средства включают антикоагулянты прямого и непрямого действия. Первые действуют путем непосредственного ингибирования тромбина и других факторов свертывания, вторые — нарушают синтез факторов коагуляции, в результате чего последние теряют свою активность. Антикоагулянты доказали свою эффективность при предупреждении и лечении как венозных, так и артериальных тромбозов и эмболий, в частности, при лечении ОКС [9]. В качестве лекарственных средств используют: НФГ, группу препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) и представителя класса пентасахаридов — фондапаринукс (арикстра).

Антикоагулянты прямого действия, непря- мые антагонисты тромбина

Типичный представитель антикоагулянтов прямого действия — нефракционированный гепарин (НФГ), выделен в 1916 году американским студентом-медиком J. McLean из печени, в связи с чем и получил свое название.

Механизм действия НФГ заключается в связывании с антитромбином III (АТIII). Последний в результате конформационных изменений резко усиливает свою активность (примерно в 1000 раз), инактивируя тромбин (IIa) и другие факторы свертываемости, в первую очередь, протромбиназу (Ха), а также IXa, XIa, XIIa, плазмин и калликреин. После завершения реакции НФГ высвобождается из комплекса «IIa + АТIII + Гепарин» и может вновь использоваться организмом, а комплекс «IIa+АТIII» удаляется эндотелиальной системой [9]. Обеспечить постоянное содержание гепарина в плазме непросто, так как его биодоступность невелика и зависит от множества факторов (взаимодействие с белками плазмы, захват клетками эндотелия и макрофагами, активность тромбоцитов). Большое влияние на терапевтическую активность НФГ оказывает содержание в плазме АТIII: при высокой концентрации активность гепарина возрастает, при низкой — падает. Поэтому для лечения тромбозов и тромбоемболий требуется постоянное внутривенное введение гепарина. Длительное применение НФГ приводит к снижению содержания в плазме крови антитромбина III, а значит, и уменьшению антикоагулянтного действия препарата [13]. Прекращение лечения гепарином может сопровождаться активизацией тромбообразования, вероятность которой особенно велика при ОКС, так как поврежденная поверхность атеросклеротической бляшки высокотромбогенна. При ИМ и проведении тромболитической терапии с помощью стрептокиназы гепарин не применяют. При ОКС вводят

НФГ внутривенно болюс 60–80 ЕД/кг, но не более 4000 ЕД, затем внутривенное капельное вливание 12–18 ЕД/кг/час со скоростью не более 1000 ЕД/ч. Скорость инфузии препарата необходимо подбирать таким образом, чтобы в течение первых 2–3 суток поддерживать АЧТВ на уровне, в 1,5–2,5 раза превышающем его нормальные значения [15–17].

НМГ

Эноксапарин (Клексан)

Отношение анти-Ха-активности и анти-тромбиновой активности у Эноксапарина составляет около 3,9. НМГ в меньшей степени связываются с белками плазмы, обладают лучшей биодоступностью (около 90 %, у НФГ — 38 %), позволяющей вводить эти препараты подкожно без уменьшения эффекта в сравнении с внутривенным введением. НМГ обеспечивают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, дозируются по весу больного и не требуют проведения лабораторного контроля. НМГ в отличие от НФГ обладают преимущественно анти-Ха-фактор-активностью [20].

При ОКСбпСТ изучались три НМГ: эноксапарин, дальтепарин, надропарин. Дальтепарин и надропарин по эффективности не уступали внутривенному введению НФГ [16]. Применение эноксапарина выявило определенные клинические преимущества перед НФГ — риск смерти, ИМ и потребность в реваскуляризации достоверно снизились приблизительно на 20 %, и этот эффект сохранялся на протяжении 8, 14, 43 дней и 1 года наблюдения [20]. Эффекты других НМГ при ОКСбпСТ бесспорно гораздо менее изучены. Исследование ExTRACT TIMI 25 было посвящено сравнению эффективности эноксапарина в сравнении с НФГ, применяющихся в качестве адъювантной терапии при ТЛТ при ОКСпСТ. Частота первичной конечной точки в группе НМГ составила 9,9 %, в группе НФГ — 12,0 %, что означает 17 % снижение относительного риска общей смертности и ре-ИМ ($p < 0,001$). Польза была получена преимущественно за счет снижения риска развития ре-ИМ на 33 % (3,0 % в группе НМГ против 4,5 % в группе НФГ; $p < 0,001$), поскольку частота общей смертности между группами к 30 сут наблюдения была сопоставимой ($p > 0,05$) [20]. Эти данные дали основание утверждать, что назначение эноксапарина предпочтительнее применения НФГ у больных с ОКСбпСТ [16].

Дальтепарин (Фрагмин)

Отношение анти-Ха-активности и анти-тромбиновой активности у дальтепарин составляет около 2,2. *Применение при ОКС:* п/к в дозе 120 МЕ/кг (максимально по 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5–8 сут.

Надропарин (Фраксипарин)

Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности у надропарина составляет

около 3,5. Применение при ОКС: п/к в дозе 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 5–8 сут.

Фондапаринукс

Это первый синтетический непрямо́й селективный ингибитор фактора свертывания Ха, который в отличие от НФГ и НМГ не инактивирует тромбин (фактор свертывания IIa). Ввиду этого отпадает необходимость измерения АЧТВ, протромбинового времени и времени кровотечения. Препарат также не оказывает действия на тромбоциты и не вызывает гепарининдуцированной тромбоцитопении, используется однократно подкожно в дозе 2,5 мг без учета массы тела. В связи с этим он представляется одним из наиболее перспективных антикоагулянтов для лечения ОКС [16].

По влиянию на конечные точки испытания проявилось клиническое преимущество фондапаринукса: в первые 30 дней в группе пациентов с ОКСбпСТ, получавших это средство, оказалось достоверно меньшим, чем в группе эноксапарина число случаев смерти (соответственно 295 и 352, $p = 0,02$) и за 180 дней — число случаев смерти, сумма случаев смерти и инфарктов миокарда, сумма случаев смерти, инфарктов миокарда и инсультов [16, 27].

Логичным продолжением исследования эффективности фондапаринукса у пациентов с ОКСбпСТ стало исследование OASIS-6. Сравнивалась эффективность фондапаринукса при тромболитизисе и гепарина или плацебо. В целом при использовании фондапаринукса риск смерти или рецидива ИМ в первые 9 сут был достоверно ниже на 17 %, что соответствовало предотвращению 15 событий на каждую 1000 леченных. При этом достоверно уменьшалась как смертность (на 13 %), так и частота рецидивов ИМ (на 33 %). Частота крупных и внутричерепных кровотечений при использовании фондапаринукса не увеличилась [26].

Бивалирудин

Бивалирудин — синтетический аналог гирудина, вводимый парэнтерально ингибитор тромбина прямо́го действия. Его эффективность и безопасность у больных с ОКСбпСТ, леченных с применением ранней инвазивной стратегии, сравнена с таковыми НФГ/НМГ в сочетании с ингибиторами ГП IIb/IIIa в испытании AQUALITY [18]. В нем 13819 больных, у которых планировалось выполнение коронарной ангиографии, рандомизировали к одному из следующих трех антитромботических режимов: (1) НФГ или эноксапарин плюс ингибитор ГП IIb/IIIa; (2) бивалирудин плюс ингибитор ГП IIb/IIIa; (3) один бивалирудин (с использованием ГП IIb/IIIa при необходимости). Частота первичной ишемической конечной точки при всех трех режимах была практически одинаковой. По крупным кровотечениям и соответственно конечной точке «суммарный клинический ис-

ход» применение только бивалирудина достоверно превзошло комбинацию НФГ плюс ингибитор ГП IIb/IIIa [18].

Антикоагулянты непрямого действия

Сочетание антагонистов витамина К и АСК

В 2006 г. был проведен объединенный анализ 14 исследований использования антагонистов витамина К в сочетании с АСК у больных, перенесших ОКС. Добавление антагонистов витамина К с целевыми значениями МНО от 2 до 3 к АСК обеспечивало дополнительное снижение риска смерти, несмертельного ИМ или несмертельного тромбоэмболического инсульта на 27 % ($p < 0,0001$), в то время как смертность практически не изменилась. С другой стороны, риск возникновения крупного кровотечения увеличился в 2,3 раза [9]. Данные о пользе варфарина для лечения ОКС противоречивы, в настоящее время его применение рекомендуют только тем пациентам с ОКС, которым после стабилизации состояния необходимо длительное поддержание гипокоагуляции (мерцательная аритмия, протезы клапанов) [16].

3. Тромболитики

Опыт использования тромболитической терапии (ТЛТ) при ИМ насчитывает почти полвека. В 1958 г. А. Р. Fletcher впервые успешно осуществил введение стрептокиназы пациенту с ИМ. Дальнейшие исследования продемонстрировали пользу этого лечебного подхода на большом числе пациентов [23].

В настоящее время на отечественном рынке доступны три тромболитических препарата: стрептокиназа, альтеплаза и тенектеплаза.

Стрептокиназа

Стрептокиназа является прямым активатором плазминогена. Это одноцепочечный полипептид, который вырабатывается из культуры β -гемолитического стрептококка группы С, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда обнаруживаются антитела против стрептокиназы, обуславливая резистентность к повторному введению препарата, а также аллергические реакции.

При лечении ОКСбпСТ стрептокиназа обычно назначается в дозе 1500000 ЕД, которая разводится в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы и вводится в течение 60 мин. При более быстром введении 1500000 ЕД препарата (за 30 мин.) эффективность ТЛТ, оцениваемая по частоте проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), увеличивается, но при этом значительно возрастает риск развития гипотонии.

Эффективность стрептокиназы доказана в нескольких рандомизированных исследованиях (GISSI-1, ISAM, ISIS-2 и EMERAS). По данным мета-анализа Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group, применение стрептокина-

зы в первые 6 часов от момента развития ИМ спасает 30 жизней на 1000 пациентов, а при введении препарата в сроки от 7 до 12 часов — 20 жизней на 1000 пациентов [23].

Альтеплаза (ТАП — тканевой активатор плазминогена)

Уникальным свойством препарата является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Правда, эта избирательность утрачивается, когда ТАП используется в терапевтических дозах. ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на введение ТАП встречаются редко. Для клинического применения ТАП получают ДНК-рекомбинантным методом.

Для лечения ОКСпСТ альтеплазу обычно назначают в общей дозе 100–150 мг в течение 3 ч, причем первые 6–10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 мин. В связи с тем, что альтеплаза в общей дозе 150 мг часто вызывала геморрагические осложнения, а 3-часовая инфузия слишком поздно приводила к реканализации ИСКА, были предложены 2 новые схемы введения рекомбинантного ТАП [25, 26]. К. Neuhaus и соавторы предложили схему «ускоренного» введения рекомбинантного ТАП: 100 мг в течение 90 мин, причем первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, затем начинают инфузию (50 мг за 30 мин. и 35 мг за остальные 60 мин.) [25].

При сравнительной оценке эффективности стрептокиназы и альтеплазы в исследовании GUSTO-I [25], в котором участвовало более 41 тыс. пациентов, было показано, что на фоне применения альтеплазы 30-дневная летальность была ниже на 14 % при несколько большей частоте геморрагических инсультов.

Тенектеплаза

Препарат, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий ТАП за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным плазменным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору первого типа активатора плазминогена (РАI-1) по сравнению с естественным ТАП. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ASSENT-I и ASSENT-II, опубликованные в 1999 году, показали, что оба эти тромболитические средства при применении у больных с ИМ эквивалентно высоко эффективны. Несомненным преимуществом тенектеплазы при исполь-

зовании ее у этой категории пациентов является улучшенный профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения [29]. Эффективность ТЛТ сильно зависит от времени ее начала. В первые 3 часа эффективность процедуры сопоставима с ЧКВ [27].

Заключение

Накопленные в последние годы данные следует внедрять в широкую практику антитромботической терапии при ОКС. Прежде всего, это относится к более раннему началу терапии клопидогрелем (Зилт) и использованию нагрузочной дозы последнего (300, 600 мг) в зависимости от предстоящей стратегии раскрытия инфаркт-связанной артерии.

В первые часы развития ОКС нужно понять простую истину, ради которой произошло разделение всех пациентов на ОКСпСТ и ОКСбпСТ на ЭКГ. В первом случае — обязательно назначить все 3 группы антитромботических средств (нагрузочная доза клопидогрела (Зилта), аспирин, НМГ и тромболитик (предпочтительнее тенектеплаза) либо вместо тромболитика — проведение интервенционного вмешательства — раскрытие КА и установка стента (время на все действия не более 12 ч). Во втором случае — времени больше (до 24–48 ч), действия, похожие на терапию пациентов с ОКСпСТ, кроме запрета на использование тромболитиков. Поэтому необходимо бояться не передозировки лекарственных препаратов и развития достаточно редкого кровотечения (4–8 таблеток клопидогрела (Зилт), аспирин, НМГ, тенектеплаза), а возможной гибели пациента от нерешительности врача и промедления начала адекватного лечения.

Таким образом, исходы терапии ОКС зависят от наличия знаний разработанных алгоритмов использования антитромботических препаратов в свете доказательной медицины, адекватности подходов к лечению последних с целью снижения смертности и правильного выбора стратегии лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безопасность препарата Зилт в реальной клинической практике / В. Н. Гонтаренко // Болезни сердца и сосудов. — 2001. — № 1. — С. 41–44.
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 296–329.
3. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with STsegment elevation / M. S. Sabatine [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1179–1189.
4. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebocontrolled trial / Z. M. Chen [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1607–1621.
5. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 67–887.
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 / B. M. J. — 2002. — Vol. 324. — P. 71–86.

7. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction / R. Collins [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 847–860.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329–1339.
9. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomized trials / R. Collins // B.M.J. — 1996. — Vol. 313. — P. 652–659.
10. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A. S. Kesselheim [et al.] // J.A.M.A. — 2008. — Vol. 299. — P. 2514–2526.
11. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation / C. Main [et al.] // Health Technol. Assess. — 2004. — Vol. 8. — P. 40.
12. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis / S. Roux [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 671–677.
13. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview / J. L. Petersen [et al.] // J.A.M.A. — 2004. — Vol. 292. — P. 89–96.
14. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis / S. A. Murphy [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2077–2086.
15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-ST-segment elevation acute coronary syndrome 2008 / Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1598–1660.
16. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / C. W. Hamm [et al.] // European Heart Journal. — 2011. — Vol. 32. — P. 1093.
17. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2375–2414.
18. For the ACUTY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes / G. W. Stone [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2203–2216.
19. For the 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 / S. R. Mehta [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 527–533.
20. For the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction / E. M. Antman [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1477–1488.
21. For the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. The ISAR-REACT 2 Randomized Trial / A. Kastrati [et al.] // J.A.M.A. — 2006. — Vol. 295. — P. 1531–1538.
22. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / S. D. Wiviott [et al.] // New Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 2001–2015.
23. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 311–322.
24. ISIS-2 Collaborative group (1988). «Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2» // Lancet — 1988. — Vol. 8607. — P. 349–360.
25. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction / N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 673–682.
26. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial // J.A.M.A. — 2006. — Vol. 295. — P. 1519–1530.
27. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions / Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 804–847.
28. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction / V. Menon [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 549–575.
29. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361(11). — P. 1045–1057.

Поступила 21.01.2013

УДК 616.36: 611.018.26: 602.9
ГЕПАТОЦИТАРНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК
(обзор литературы)

А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук

Гомельский государственный медицинский университет

По данным ВОЗ, заболевания печени различной этиологии являются одной из 10 основных причин смертности в мире. Трансплантация печени и использование ее биоинженерных аналогов лимитировано высокими затратами и побочными эффектами лечения, а также объективной ограниченностью источников донорских органов и функциональных клеточных элементов. Применение инновационных подходов направленной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток может помочь преодолеть многие недостатки существующих методов лечения. В представленной обзорной статье рассматриваются основные источники, особенности дифференцировки и аспекты безопасности использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении печеночной недостаточности.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, гепатоцит-подобные клетки, направленная дифференцировка.

HEPATOCYTIC DIFFERENTIATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS
(literature review)

A. G. Skuratov, D. R. Petrenyov, A. N. Kondrachuk

Gomel State Medical University

The data of WHO indicate that liver diseases of different etiology are one of the 10 most frequent death causes in the world. Liver transplantation and use of its bioengineered analogs are limited by their high cost and adverse ef-