

## О двух видах мониторинга антитромботических средств

**Баркаган З.С.**

### About two kinds of antithrombotic monitoring

**Barkagan Z.S.**

Федеральный академический центр по диагностике и лечению нарушений гемостаза, г. Барнаул

© Баркаган З.С.

Рассмотрены современные методы мониторинга за лечебно-профилактическим применением антиагрегантов, антикоагулянтов и тромболитических средств, что позволяет оптимизировать дозы препаратов и сроки их назначения.

**Ключевые слова:** антиагреганты, антикоагулянты, тромболитические средства, мониторинг эффектов.

The modern methods of monitoring of therapeutic and prophylactic application of antiaggregants, anticoagulants and thrombolytic agents have been examined. Their application allows to optimize the drug doses and prescription terms.

**Key words:** antiaggregants, anticoagulants, thrombolytic agents, effects monitoring.

УДК 615.225

Контроль за применением антитромботических средств преследует две различные цели. Первая заключается в контроле за дозировкой примененного препарата, предупреждении его недодозировки и, следовательно, получения недостаточного терапевтического эффекта либо, наоборот, передозировки примененного препарата, что чревато подчас весьма серьезными осложнениями — развитием кровотечений, геморрагических инсультов и др. Реализуется такой контроль с помощью общеизвестных стандартизированных коагуляционных тестов. Так, например, контроль за применением нефракционированного гепарина (НФГ) или лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) осуществляется чаще всего с помощью активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), которое в зависимости от клинической ситуации должно удлиниться в 1,5—2,5 раза и поддерживаться на этом уровне в течение всего времени применения препаратов [1, 5, 6]. Применение НМГ в профилактических дозах не требует такого контроля, но назначение недостаточных доз этих препаратов сводит на нет их эффективность,

примером чему может служить рекомендация консенсуса отечественных флебологов, согласно которой эноксапарин (клексан) якобы может назначаться в дозе 20 мг/сут. Ранее мы уже приводили данные о несостоятельности этой рекомендации [10], поскольку лишь дозы клексана в 40—60 мг/сут снижают риск развития тромботических осложнений.

Особого рассмотрения заслуживает вопрос о контроле за антикоагулянтной терапией при наличии исходной гипокоагуляции, например, при II—III стадиях ДВС-синдрома, при антифосфолипидном синдроме (АФС) и ряде других гипокоагуляционных состояний. В этих условиях контроль должен осуществляться двумя или тремя стандартизированными методами — тромбиновым тестом, протромбиновым тестом или коагуляционным тестом с ядом эфы [9] с учетом возможного влияния на показания этих проб гипофибриногенемии (при необходимости — с замещением содержания фибриногена в плазме).

Мериллом дозировки антикоагулянтов непрямого действия (АНД), в частности кумаринов, служит стандартизированный протромбиновый

тест, базирующийся на применении эталонизированного по международному стандарту тромбопластина и определении нормализованного отношения (МНО). Подробные сведения об этом тесте и методике его выполнения не только на венозной плазме, но и на капиллярной крови содержатся в недавно изданных нами методических указаниях [8]. Совершенно иначе решается вопрос

о действенности примененных антитромботических средств и о том, насколько длительным должно быть их применение в каждом конкретном случае. Не секрет, что в настоящее время часто практикуется, особенно в кардиологии, массовое применение ряда антитромботических препаратов без учета их эффективности, целесообразности и допустимости использования в тех или иных конкретных ситуациях. Примером сказанному может служить многолетнее массовое и, как правило, неконтролируемое назначение аспирина кардиологическим больным. Автор этих строк был, как известно, в России одним из пионеров использования аспирина в качестве антитромботического средства, что получило отражение в монографии «Салицилаты», изданной в 1975 г. [16]. Уже тогда мы уточнили, на какие именно звенья тромбоцитарного гемостаза влияет аспирин, выявили ведущую роль в этих эффектах ацетильной группы и определили сферы применения этого препарата в антитромботической практике.

Как известно, последующие обширные испытания, проведенные на многих тысячах пациентов, показали целесообразность применения аспирина в профилактике и терапии ИБС и других сосудисто-тромботических процессов, а также в комплексной терапии ишемий и инфарктов органов, в том числе в сочетании с тромболитической терапией. Не останавливаясь на рассмотрении всех этих общеизвестных испытаний, позволим себе лишь отметить, что они послужили стимулом к массовому неконтролируемому применению аспирина в кардиологической практике, широко распространенной в нашей стране и поныне. Лишь в последние годы стало очевидно, что массовое бесконтрольное применение аспирина таит в себе ряд «подводных камней», делающих на-

значение этого препарата в значительной части случаев не только нецелесообразным, но и вредным, и что в определенных клинических ситуациях стереотипное бесконтрольное применение этого препарата может неблагоприятно влиять на комплексное лечение кардиологических больных, не оказывая ожидаемого действия на тромбоцитарный гемостаз.

В этом аспекте наиболее важным оказалось установление факта, что аспирин далеко не во всех случаях ингибирует тромбоцитарный гемостаз и что 10—38% больных оказываются аспиринорезистентными.

В отечественной литературе эта проблема подверглась детальному изучению в трудах сотрудников нашего центра [1—3, 13], а в зарубежной — в ряде фундаментальных публикаций [18, 20, 23, 27], получивших обобщение в последней работе S.A. McKee и соавторов [22]. Исходя из этих данных, было высказано единодушное мнение, что при всей привлекательности, доступности и экономичности широкого применения аспирина в качестве антитромботического средства всегда необходим индивидуальный контроль за действием этого препарата по одному из маркерных агрегационных тестов, в частности по адреналин-агрегации [2, 3, 13], либо с помощью анализатора функции тромбоцитов PFA-100 [21].

Таким образом, на смену многолетнему массовому слепому применению аспирина, сделавшему этот препарат обязательным «дежурным блюдом» в кардиологической практике, пришла эра более целенаправленного, мониторируемого использования этого прекрасного средства со своевременной заменой его в случае необходимости другими, более эффективными препаратами. Одним из показаний к этому служит выявление у больных аспиринорезистентности.

Следует учитывать и то, что во многих клинических ситуациях применение аспирина даже в малых дозах вообще нежелательно. Так, основываясь на ряде обширных рандомизированных исследований, В.Ю. Мареев в недавно опубликованном обстоятельном обзоре [14] четко обосновал нежелательность совместного применения аспирина с ингибиторами АПФ и с мочегонными средствами, поскольку при этом существенно ос-

лабляется эффект указанных препаратов. Все это, естественно, должно быть учтено при использовании аспирина в кардиологической практике.

В равной степени мониторинг функций тромбоцитов крайне желателен и при клиническом применении других антиагрегантов, особенно предназначенных для длительного воздействия на систему гемостаза. В этом плане пока оптимальными являются тиенопиридиновые производные, в первую очередь клопидогрель, как менее токсичный и оказывающий более быстрый эффект по сравнению с тиклопидином. Наш опыт многолетнего контролируемого применения этих препаратов (более чем на 1000 больных с различными видами тромбофилий и тромбозами сосудов) в полном соответствии с данными литературы показал, что тиенопиридины оказывают более широкое и выраженное ингибирующее действие на тромбоцитарный гемостаз по сравнению с аспирином, причем мы не выявили случаев резистентности к ним тромбоцитов. Суммарная эффективность клопидогреля также оказалась выше, чем у аспирина (см. испытание CAPRIE и др.).

В связи с этим возникает вопрос, в какой степени желателен мониторинг антиагрегационного действия клопидогреля. Оставляя в стороне рассмотрение данных о начальном применении ударных доз этого препарата при стентировании и шунтировании сосудов, мы пришли к выводу, что длительное применение клопидогреля (плавикса) также целесообразно мониторировать по спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, поскольку в подавляющем большинстве случаев (более 98%) этот препарат длительно (в течение 6—12 мес и более) поддерживает достаточно глубокую гипофункцию тромбоцитов в половинной дозе, т.е. не по 75, а по 37,5 мг/сут. Это позволяет поддерживать необходимый эффект препарата при значительном удешевлении указанной терапии, что с лихвой перекрывает расходы, связанные с мониторингом последней, делая возможным уход от часто еще практикуемого использования как этого, так и других антиагрегантов вслепую [12]. Такие же данные были получены независимо от нас группой киевских

кардиологов, что получило обобщение на последнем конгрессе «Человек и лекарство» (2001). Без такого мониторинга не могут также решаться вопросы, с какими другими способами лечения совместимо назначение антиагрегантов и какова должна быть в том или ином случае продолжительность их применения.

Недавно завершённые в нашей клинике исследования над достаточно большой группой больных с ИБС и тромбофилиями (более 1000 случаев) показали, что пролонгированное применение половинных доз клопидогреля оказалось при наблюдении в течение одного года таким же благоприятным по исходам, как и при использовании стандартной полной суточной дозы препарата (т.е. 75 мг/сут).

При рассмотрении эффектов низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и синтетических пентасахаридов (пентатлон, ариктра и др.) также стало очевидным, что их применение нуждается в мониторинговании. Это было обосновано как в ряде наших ранее опубликованных работ [1, 4—7, 10, 11, 15], так и в трудах АССР консенсуса [25], 20-го Всемирного ангиологического конгресса (Нью-Йорк, 2002) [17] и Международной конференции по онкотромбозам в Бергамо [26], а также во множестве журнальных публикаций. К сожалению, в статьях отечественных авторов, посвященных этому вопросу, часто допускается путаница и ставится знак равенства между понятиями «контроль за дозировкой» и «мониторинг достигаемых эффектов». Между тем эти понятия в корне отличаются друг от друга, ибо первые методы направлены на предупреждение передозировки или недодозировки препаратов, тогда как вторые предназначены отразить, в какой степени удалось устранить тромбинемия и риск дальнейшего тромбообразования и тем самым определить продолжительность применения антикоагулянта в данной конкретной ситуации.

Применительно ко всем видам антикоагулянтов мериллом такой достаточности получаемого эффекта, по общему признанию экспертов, могут служить динамика уровня эндогенной тромбинемии (по количеству растворимого фибрина или РФМК, тромбин-антифibrинового комплекса, фрагментов протромбина 1+2, Д-димера и др.) и

изменения размеров уже сформировавшихся тромбов (по УЗИ, изотопному сканированию и др.). Использование этих методов показало, что во многих случаях высокой тромбогенной опасности, в том числе атеросклеротического генеза, при онкологических заболеваниях, диабете, ортопедических вмешательствах и при всех гематогенных тромбофилиях, ранее использовавшиеся сроки антикоагулянтной профилактики и терапии, в том числе и в послеоперационном периоде, оказались значительно заниженными, как и нередко применяемые недостаточные дозы НМГ [10]. Все это значительно снижает эффективность применяемых антитромботических воздействий [10, 11, 15, 17, 25, 26]. Отсюда следует, что мониторинг достаточности антикоагулянтной профилактики и терапии необходим в такой же степени, как и использование оптимальных доз соответствующих препаратов. Современные доступные и быстровыполнимые методики такого мониторинга, в том числе созданные в нашем центре [4, 5], позволяют осуществлять на новом уровне рациональное применение НМГ, пентасахаридов и других антикоагулянтов. Конечно, при этом должны использоваться достаточные дозы препаратов, а не те заниженные их количества, которые, к сожалению, фигурируют в консенсусе и в ряде публикаций российских флебологов. Переход с НМГ на синтетические пентасахариды позволяет, согласно последним многоцентровым испытаниям, еще больше повысить эффективность подобной профилактики и терапии, поскольку пентасахариды оказались в 1,5—2 раза эффективнее эноксапарина [24].

Таким образом, в настоящее время уходит безвозвратное прошлое чреватое многими ошибками и провалами стереотипное, не контролируемое по срокам применения и достигаемому эффекту лечебно-профилактическое использование антитромботических средств. На смену этому интенсивно внедряется в практику динамический контроль за эффектом таких препаратов, который в ряде исследований последних лет обозначается термином «тромбограмма» [19]. Последняя определяет действенность примененной терапии, ее надежность, оптимальные сроки и нужные дозировки используемых средств. В этом

аспекте применение антитромботиков вслепую, без учета того, в какой степени достигнута коррекция тромбогенного сдвига, и без определения необходимых сроков их применения является методологией вчерашнего дня, не отвечающей целям и задачам современной индивидуализируемой антитромботической профилактики и терапии. Следует также учитывать, что современные методы мониторинга указанных воздействий в достаточной степени просты и доступны, что делает их широкое внедрение в практику вполне осуществимым в ближайшие сроки. В настоящее время такой контроль, по имеющейся у нас информации, уже осуществляется в повседневной практической работе более чем в 500 клинических центрах Общероссийского государственного научно-исследовательского центра «Всероссийский центр по изучению тромбозов и тромбофилий». В настоящее время мы вправе утверждать, что мониторинг эффектов антитромботических средств позволяет поднять на новый, более высокий уровень профилактику и терапию сосудистотромботических заболеваний и осуществлять правильный индивидуальный подбор нужных средств, их дозировок и сроков применения в соответствии с лучшими традициями отечественной клинической медицины.

#### Литература

1. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед, 2000. 148 с.
2. Баркаган З.С. Плюсы и минусы профилактического и лечебного применения аспирина при коронарной болезни сердца // Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов. Материалы юбилейной конф. СПб. ун-та. СПб., 1997. С. 7—8.
3. Баркаган З.С., Котовицкова Е.Ф. Причины успеха и неудач применения аспирина при ишемической болезни сердца // Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов. Материалы юбилейной конф. СПб. ун-та. СПб., 1997. С. 8.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. К методике индивидуального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии // Клинический журнал. 1999. № 10. С. 46—47.
5. Баркаган З.С., Момот А.П. О мониторинге антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста // Клинический геронтолог. 2000. Т. 6. № 3—4. С. 47—53.
6. Баркаган З.С., Момот А.П. О мониторинге антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста // Герiatrics в лекциях. М.:

- Ньюдиамед, 2002. С. 211—216.
7. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск, 2001. С. 192—194.
  8. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): Методические указания. Барнаул, 2002. 53 с.
  9. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П. Использование яда песчаной эфы в диагностике диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и определения несвертывающегося (заблокированного) фибриногена // Вопросы герпетологии. Л., 1981. С. 14.
  10. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Клин. фармакол. и терапия. 2002. Т. 11. < 1. С. 78—83.
  11. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. и др. Обоснование новой методологии контролируемой антитромботической профилактики у оперируемых больных пожилого возраста // Клин. геронтол. 2001. Т. 7. < 8. С. 35.
  12. Воробьев П.А., Баркаган З.С., Герасимов В.Б. и др. Фармакоэкономическое обоснование применения клопидогреля (плавикса) с учетом возможности титрования доз // Пробл. стандартизации в здравоохранении. 2001. < 1. С. 139.
  13. Котовщикова Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбофилиями различного генеза и гемофилией с синдромом мезенхимальной дисплазии: Автореф. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998. 24 с.
  14. Мареев В.Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревог? // Сердце. 2002. Т. 1. < 4. С. 161—168.
  15. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Воробьев П.А. и др. Сравнительное изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных // Клин. геронтология. 2002. Т. 8. < 4. С. 11—17.
  16. Ясиновский М.А., Лецинский А.Ф., Баркаган З.С., Остапчук Н.А. Салицилаты. М.: Медицина, 1975. 232 с.
  17. 20th World Congress of the International Union of angiology. New-York, April 7—11, 2002.
  18. Buchanan M.R., Brister S.J. Individual variations in the effect of ASA clinically // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 11. P. 221—227.
  19. Dieri R.A., Peyvandi F., Santagostino E. et al. The Thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding // *Thromb. Haemost.* 2002. V. 88. P. 576—582.
  20. Gusu P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* 2001. V. 88. P. 230—235.
  21. Homoncik M., Jilma B., Hergovich N. et al. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacokinetics with platelet function analyzer PFA-100 // *Thromb. Haemost.* 2000. V. 83. P. 316—321.
  22. McKee S.A., Sane D.C., Deliazgyris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: A review of prevalence, mechanisms, and clinical significance // *Thromb. Haemost.* 2002. V. 88. < 5. P. 711—715.
  23. Mueller M.R., Salat A., Stangl et al. Variable platelet response to low-dose ASA // *Thromb. Haemost.* 1997. V. 78. P. 1003—1007.
  24. Samama M.M., Bara L., Walenga J. Comparative mechanism of action and pharmacokinetics of pentasaccharide and LMW heparins. In: 16<sup>th</sup> Internat. Congr. on Thrombosis. Porto. 2000. P. 99—102.
  25. Sixth ACCP Consensus conference on Antithrombotic therapy // *Chest.* 2001. V. 119. № 1. Suppl.
  26. *Thrombosis and Haemostasis Issues in Cancer.* International Conference, Bergamo, November 2—4, 2001. Haemostasis. 2001. V. 31 (Suppl. 1). P. 1—110.
  27. Zimmerman N., Kienzle P., Winter J. et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting // *J. Thorac. Cardiovascular. Surg.* 2001. V. 121. P. 982—984.

Поступила в редакцию 05.06.2003 г.