

32. *Lietman S., Levine M., Siegal G.* Mc Cune-Albright syndrome // In: Fletcher C. et al. WHO Classification of Tumours of soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.382-383.
33. *Lopes M., Wiestler O., Stemmer-Rachamimow A., Sharma M.* Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma // Louis D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – IARC, Lyon, 2007. – P.218-221.
34. *Rasmussen S., Yang O., Friedman J.* Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P.1110-1118.
35. *Riminucci M., Collins M., Fedarko N., et al.* FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.683-692.
36. *Roach E., Sparagana S.* Diagnosis of tuberous sclerosis complex // J. Child. Neurol. – 2004. – Vol. 19. – P.643-649.
37. *Simonds W., Roblins C., Agarwal S., et al.* Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germ line mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P.96-102.
38. *Sipple J.* The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // Am. J. Med. – 1961. – Vol. 31. – P.163-166.
39. *Stratakis C., Carney J.* Carney complex // In: De Lellis R. et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC, Press, Lyon. – 2004. – P.249-252.
40. *Stratakis C., Kirschner L., Carney J.* Clinical and molecular features of the Carney complex, diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. №9. – P.4041-4046.
41. *Stratakis C., Carney J.* The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // Inter. Med. – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.
42. *Stratakis C., Carney J.* Carney complex // De Lellis R. et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.249-252.
43. *Teh B., Sweet K., Morrison C.* Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // De Lellis R., et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.228-229.
44. *Thakker R.* Genetics of non-gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // Modlin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Advances and Treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.192-199.
45. *Walker L., Thompson D., Easton D.* A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.
46. *Weinstein L., Aldred M.* Mc Cune-Albright syndrome (MAS) // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.253-256.
47. *Wermer P.* Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // Fm. J. Med. – 1954. – Vol. 16. – P.363-371.
48. *Williams V., Lucas J., Babcock M., et al.* Neurofibromatosis Type 1 Revisited // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.
49. *Wong W., Agro Coleman H., et al.* Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // Arch. Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии.

Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the general surgery with an urology course, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Pinsky Semyon B. – MD, PhD, DSc, professor department the general surgery with an urology course; Batoroyev Yury K. – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria V. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the oncology and radiation therapy, managing department of oncology.

© ЕНИСЕЕВА Е.С. – 2016
УДК 616.1

ДВОЙНАЯ И ТРОЙНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Елена Сергеевна Енисеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, зав. – д.м.н., проф. К.В. Протасов)

Резюме. Представлены данные о комбинированной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. Обсуждаются основные положения, изложенные в Руководствах и Согласительных документах по лечению больных с фибрилляцией предсердий, острым коронарным синдромом, реваскуляризации миокарда, применению новых оральных антикоагулянтов, в которых рассматривается двойная и тройная антитромботическая терапия.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты.

DOUBLE AND TRIPLE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE CORONARY SYNDROME

E.S. Eniseeva

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Data on combined anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation has been presented. Problems outlined in the Guidelines and Consensus documents on the treatment of patients with atrial fibrillation, acute coronary syndrome, myocardial revascularization, the use of new oral anticoagulants, which discusses dual and triple antithrombotic therapy, have been considered.

Key words: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, oral anticoagulants, antiplatelet drugs.

От 6 до 21% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют фибрилляцию предсердий (ФП). 20-30% больных с ФП имеют ИБС. Сочетание ФП с ОКС увеличивает госпитальную смертность, при этом наибольшее влияние на смертность оказывает ФП, возникшая в связи с ОКС [37]. Лечение таких больных представляет сложность в связи с необходимостью комбинированной антитромботической терапии.

Для профилактики тромбозов осложненных ФП больным показаны оральные антикоагулянты (ОАК) – антагонисты витамина К (АВК) или новые оральные антикоагулянты (НОАК) [6,19]. Ривароксабан и дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки так же эффективны, как варфарин в профилактике инсульта и тромбозов (ТЭ) у больных с ФП, а дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и апиксабан эффективнее варфарина. Все НОАК безопаснее варфарина в отношении риска внутричерепных кровотечений, поэтому они предпочтительнее АВК у большинства больных с ФП без поражения клапанов [9,16,19,32,35]. Антитромбоцитарные препараты (АТП) менее эффективны в профилактике тромбозов, чем ОАК.

При ОКС для снижения риска повторных ишемических событий всем больным показана двойная антитромбоцитарная терапия в течение 12 месяцев независимо от варианта ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) и тактики (консервативная или инвазивная) [17,34,40,42].

Рекомендованными комбинациями АТП являются аспирин с тикагрелором, аспирин с клопидогрелем и аспирин с прасугрелем [5,8,17,34,40,42].

Комбинация аспирина с ингибитором P2Y₁₂ клопидогрелем показала превосходство над одним аспирином в исследованиях при ОКС без подъема сегмента ST, с подъемом сегмента ST, при проведении тромболитика при ОКС с подъемом сегмента ST [8,29,36,44]. В настоящее время применяются новые АТП – ингибиторы P2Y₁₂ прасугрел и тикагрелор [5,41,43]. Тикагрелор исследовался у больных с ОКС подъемом ST, которым проводилось ЧКВ, и у больных с ОКС без подъема сегмента ST при проведении чрескожного вмешательства (ЧКВ) и без него. Тикагрелор оказался эффективнее клопидогреля при отсутствии различий по частоте больших кровотечений [41].

ОАК в виде монотерапии не предупреждают стент-тромбозы и ишемические события при ОКС.

Комбинации ОАК и АТП у больных после ОКС изучались в нескольких исследованиях и мета-анализах [4,11,14,21].

Варфарин исследовался как препарат, влияющий на риск ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Отмечалось снижение риска событий в группе комбинированной терапии варфарином с аспирином на 19% в сравнении с монотерапией аспирином. Частота кровотечений в группе комбинированной терапии была существенно выше [21].

Andreotti F. с соавт. провели мета-анализ, который показал преимущества комбинированной терапии аспирином и варфарином по снижению риска смерти, коронарных событий, инсультов у больных после острого коронарного синдрома [4].

Комбинация варфарина с клопидогрелем и аспирином изучена в исследовании WOEST, в которое включали больных с показаниями к длительному приему варфарина, нуждавшихся в проведении ЧКВ как планового, так и экстренного при ОКС. Терапия варфарином и клопидогрелем оказалась безопаснее тройной (варфарин + аспирин + клопидогрель) и сравнимой по частоте суррогатной конечной точки, включавшей сумму всех смертей, ИМ, инсультов, потребности в реваскуляризации на инфаркт-связанной артерии и тромбозов стента [11]. Мета-анализ исследований комбинированной терапии варфарином и ДАТ после коронарного стентирования, проведенный Gao F. с соавт. показал двукратное увеличение риска больших

кровотечений на тройной терапии [14].

Влияние НОАК на ишемические события у больных с ОКС и синусовым ритмом изучалось в нескольких исследованиях [1,2,15,27,31].

Дабигатран этексилат изучался в исследовании REDEEM [31]. Больные включались в исследование в течение 14 дней после острого события (60% больных с ОКС с подъемом сегмента ST, 40% – ОКС без подъема сегмента ST). Продолжительность исследования составила 6 месяцев. Доза дабигатрана этексилата была 50, 75, 110, 150 мг 2 раза; 99% больных получали двойную антитромбоцитарную терапию. Не выявлено различий частоты сердечно-сосудистых смертей, нефатальных инфарктов, негеморрагических инсультов. Вместе с тем отмечалось дозозависимое увеличение частоты клинически значимых кровотечений с наибольшей частотой на дозах 110 мг 2 раза и 150 мг 2 раза. Наиболее часто наблюдались желудочно-кишечные кровотечения [31].

Апиксабан изучался в исследовании APPRAISE, в которое были включены больные с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST. ДАТ получали 76% больных. Доза апиксабана была 2,5-10 мг 2 раза в день и 10-20 мг 1 раз в день [1,2]. Исследование показало дозозависимое увеличение риска кровотечений. Наибольшая частота клинически значимых кровотечений наблюдалась на дозах 10 мг 2 раза и 20 мг 1 раз и исследование в этих группах досрочно остановлено. Частота сердечно-сосудистых смертей, инфаркта миокарда, рецидивирующей тяжелой ишемии, ишемических инсультов была незначительно ниже на дозе 2,5 мг 2 раза или 10 мг 1 раз в сравнении с плацебо с более значительным преимуществом апиксабана у больных, получающих аспирин [2]. Исследование APPRAISE-2, в которое были включены 7392 больных, завершено досрочно в связи с увеличением кровотечений на апиксабана и отсутствием эффекта [1]. Таким образом, комбинация дабигатрана с ДАТ (аспирин и клопидогрел) и апиксабана с ДАТ увеличивает частоту кровотечений без влияния на ишемические события при остром коронарном синдроме.

Эффективность ривароксабана при ОКС оценивалась в исследовании ATLAS ACS-TIMI 46. Ривароксабан назначался в дозах 5, 10, 15, 20 мг в комбинации с аспирином или в комбинации с аспирином и тиаенопиридином. Было включено 3491 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (52%) и ОКС без подъема сегмента ST (48%) [27]. В сравнении с плацебо применение ривароксабана ассоциировалось со снижением риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта или необходимости реваскуляризации в подгруппе комбинации ривароксабана с двумя АТП и отсутствием снижения в подгруппе комбинации с аспирином. Ривароксабан показал дозозависимое увеличение риска клинически значимых кровотечений у больных, получавших аспирин, и еще чаще у больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию [27].

Снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта на дозах ривароксабана 5 мг 2 раза и 2,5 мг 2 раза в сравнении с плацебо выявлено в исследовании ATLAS-ACS 2 TIMI 51. Больные с желудочно-кишечными кровотечениями, предшествующими ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками и сниженной почечной функцией исключены. Средняя продолжительность составила 13,1 месяцев. Эффект наблюдался на обеих дозах: 2,5 мг 2 раза (9,1% против 10,7% в группе плацебо) и 5 мг 2 раза (8,8% против 10,7%). Обе дозы увеличивают риск больших и внутричерепных кровотечений без значимого увеличения фатальных кровотечений. На дозе 2,5 мг 2 раза было меньше фатальных кровотечений, чем на дозе 5 мг 2 раза. Среди больных с имплантацией стента, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день ассоциировалось с меньшей частотой стент-тромбозов и снижением смертности [15]. Необходимо подчеркнуть, что доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза не является эффек-

тивной и рекомендованной для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

Большим с ФП и ОКС показана терапия ОАК в сочетании с АТП. При определении тактики ведения больного с ФП и ОКС необходимо учитывать как риск тромбозов (стент-тромбоза, реинфаркта, тромбоэмболических осложнений ФП), так и риск кровотечений.

Тройная терапия с НОАК при ФП изучена недостаточно. Нет исследований, сравнивающих НОАК и АВК у больных с ФП, подвергнутых ЧКВ. Неизвестно эффективна ли тройная терапия с НОАК у больных с ФП после ОКС.

Post-hoc анализ исследований RELY и ARISTOTLE продемонстрировал большую безопасность дозы дабигатрана 110 мг в сочетании с аспирином и в составе тройной терапии с аспирином и клопидогрелем и уменьшение риска инсульта и эмболий на апиксабана независимо от сопутствующего аспирина [3]. Тройная терапия увеличивает риск кровотечений [23,28,33,38,39]. Кровотечения увеличивают риск повторных инфарктов и смерти [12,18,24,30]. В связи с этим выбор наиболее безопасного режима терапии при сохранении эффективности является чрезвычайно важным.

В настоящее время имеется ряд Руководств и Согласительных документов по лечению больных с ФП, ОКС, реваскуляризации миокарда, применению НОАК, в которых рассматривается двойная и тройная антитромботическая терапия [10,13,19,20,22,25,26,42]. Рекомендации по применению НОАК в комбинации с АТП основаны на мнении экспертов и результатах небольших исследований, анализах подгрупп крупных исследований, мета-анализах [10,19,20,25,26].

Для больных с инвазивным лечением ОКС выбор доступа, типа стента, продолжительность тройной терапии зависят от риска кровотечения [13,25,26]. Для определения риска кровотечения при ФП применяется шкала HAS-BLED.

Было показано, что проведение ЧКВ безопасно на фоне антагонистов витамина К без дополнительного применения гепарина во время процедуры [22]. Согласительный документ ЕОК и Европейской Ассоциации чрескожных кардиоваскулярных вмешательств в 2010 году определил тактику ведения больных, получающих АВК. При ЧКВ рекомендовано не прерывать антагонисты витамина К [25]. Предпочтителен радиальный доступ и применение непокрытых стентов [25]. Имплантация стентов без лекарственного покрытия предпочтительнее в связи с возможностью сократить длительность двойной антитромботической терапии. В 2014 году опубликован обновленный Европейский Консенсус, в котором рекомендуется применение покрытых стентов нового поколения и указывается на их преимущество перед непокрытыми стентами, особенно у больных с низким риском кровотечения [26].

В случае, если больной получает НОАК, при ОКС с подъемом сегмента ST необходимы парентеральные антикоагулянты (НФГ, эноксапарин, бивалирудин) независимо от времени приема последней дозы НОАК. Не рекомендуется рутинное применение ингибиторов Пв/Ша рецепторов [20].

Если единственным доступным методом реперфузии является тромболизис, он может применяться при лабораторных показателях (dTT, ECT, aPTT) для дабигатрана, РТ для ингибиторов Ха фактора), не превышающих верхнюю границу нормы. Применение НФГ или эноксапарина возможно только после прекращения действия НОАК (12 часов после последней дозы) [20].

Все больные с ОКС должны получить двойную антитромботическую терапию. С новыми антитромботическими препаратами (тикагрелор, прасугрел) рекомендовано применение варфарина, но не НОАК [19].

Клопидогрел в качестве единственного АТП не рекомендован. У больных с высоким риском кровотечения, ожидающих ЧКВ, возможна монотерапия аспирином [20].

При ОКС без подъема сегмента ST после прерывания НОАК парентеральные антикоагулянты назначают через 12 часов или позже [20].

При возобновлении оральных антикоагулянтов нет оснований переводить больного на варфарин, если ранее принимался НОАК, однако необходимо снижение доз препаратов: дабигатран 110 мг 2 раза, апиксабан 2,5 мг 2 раза, ривароксабан 15 мг 1 раз [20]. Однако влияние рекомендованных сниженных доз НОАК у больных с нормальной почечной функцией на риск инсульта и тромбоэмболических осложнений не установлено [20]. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза, показавшая эффективность у больных с ОКС для снижения ишемических событий и стент-тромбозов, не может быть рекомендована для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП.

Для определения длительности тройной терапии при ФП и ОКС необходимо оценить риск кровотечений по шкале HAS-BLED и риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASC. При невысоком риске кровотечений (HAS-BLED 0-2) и умеренном (CHA2DS2-VASC = 1 у мужчин) или высоком (CHA2DS2-VASC ≥ 2) риске инсульта длительность тройной терапии составляет 6 месяцев, затем рекомендована двойная терапия ОАК и одним из антитромботических препаратов (клопидогрель или аспирин) до 12 месяцев, после 12 месяцев больные должны получать ОАК. При высоком риске кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) длительность тройной терапии рекомендовано сократить до 4 недель, после чего показана двойная терапия до 12 месяцев, затем монотерапия ОАК [13,26]. В некоторых случаях возможно увеличение длительности тройной терапии вплоть до 12 месяцев (у больных с покрытыми стентами 1 генерации или при очень высоком риске атеротромбоза (GRACE ≥ 118) и низком риске кровотечения (HAS-BLED < 3) [26].

Консенсус 2014 года по антитромботической терапии при ФП и ОКС определяет длительность тройной терапии у больных с высоким риском кровотечения 4 недели независимо от типа стента, что отличается от прежних рекомендаций [26]. Ранее было установлено, что преждевременное прекращение двойной терапии при имплантации стентов с лекарственным покрытием первой генерации увеличивает риск тромбоза стента [7]. Новые исследования показали, что нет отличий между непокрытыми стентами и стентами с покрытием нового поколения при раннем прекращении двойной антитромботической терапии.

Исследования комбинированной терапии НОАК с антитромботическими препаратами (в том числе новыми – тикагрелор) у больных с ФП и ЧКВ (плановыми и экстренными) проводятся в настоящее время. Результаты этих исследований позволят определить эффективность и безопасность комбинации НОАК с новыми АТП у больных с ОКС и ФП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.03.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Alexander J.H., Lopes R.D., James S., et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P.699-708.
2. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L., et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P.2877-2885.
3. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P.224-232.
4. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P.519-526.
5. Bellemain-Apapa A., Brieger D., Beygui F., et al. New P2Y12 inhibitors vs. clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P.542-551.
6. Camm A. John., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.2719-2747.
7. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.3078-3087.
- Chen Z. M., Jiang L. X., Chen Y.P., et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (COMMIT) // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P.1607-1621.
9. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P.634-640.
10. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes ESC Working group on thrombosis. Task Force on anticoagulants in heart disease position paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. – Vol. 59. – P.1413-1425.
11. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P.1107-1115.
12. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndrome // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P.774-782.
13. Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P., et al. Consensus document: antithrombotic therapy inpatients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106. – P.572-584.
14. Gao F., Zhou Y.J., Wang Z.J., et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 148. №1. – P.96-101.
15. Gibson C.M., Chakrabarti A.K., Mega J., et al. ATLAS-ACS 2 TIMI 51 Investigators. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P.286-290.
16. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P.981-992.
17. Hamm C.W., Bassand J.P. Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.2999-3054.
18. Hamon M., Lemesle G., Tricot O., et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P.1430-1436.
19. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.* – 2013. – Vol. 15. – P.625-651.
20. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace* doi:10.1093/europace/euv309
21. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P.969-974.
22. Karjalainen P.P., Vikman S., Niemela M., et al. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P.1001-1010.
23. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study // *Circulation.* – 2012. – Vol.126. – P.1185-1193.
24. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B., et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P.981-989.
25. Lip G.Y., Huber K., Andreotti F., et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P.1311-1318.
26. Lip G.Y., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P.3155-3179.
27. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P.29-38.
28. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P.9-19.
29. Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W., et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results the OASIS-5 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P.1742-1751.
30. Moscucci M., Fox K.A.A., Cannon C.P., et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes; the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P.1815-1823.
31. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B., et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.2781-2789.
32. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P.883-891.
33. Pipilis A., Lazaros G., Tsakonas G. Triple Antithrombotic Therapy with Aspirin, a Thienopyridine Derivative Plus Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting // *Hellenic J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 51. – P.330-337.
34. Roffi M., Patrono C., Collet J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients

Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehv320

35. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P.955-962.

36. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P.1179.

37. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P.1038-1045.

38. Sorensen R., Hansen M.L., Abildstrom S.Z., et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P.1967-1974.

39. Steg P.G., Huber K., Andreotti F., et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the

European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P.1854-1864.

40. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.2569-2619.

41. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P.1045-1057.

42. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. №37. – P.2541-2619.

43. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P.2001-2015.

44. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation (CURE) // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P.494-502.

Информация об авторе:

Енисеева Елена Сергеевна – доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел.(3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru.

Information About the Author:

Elena Eniseeva – assistant professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str.,1, Irkutsk State Medical University, tel. (3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru.

© СОРОКОВИКОВ В.А., КОШКАРЕВА З.В., СКЛЯРЕНКО О.В. – 2016
УДК 616.711.-018.3-002

ОСТЕОХОНДРОЗ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ВОПРОСА

Владимир Алексеевич Сороковиков^{1,2}, Зинаида Васильевна Кошкарева¹, Оксана Васильевна Скляренко¹
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Проведен литературный анализ по некоторым аспектам патогенеза остеохондроза позвоночника. В частности, рассмотрены особенности метаболизма соединительной ткани, сложности диагностики «скрытой» нестабильности позвоночно-двигательных сегментов.

Ключевые слова: позвоночник, остеохондроз, стенозирующий процесс, патогенез, диагностика, обзор литературы.

OSTEOCHONDROSIS: SOME ASPECTS OF THE PROBLEM

V.A. Sorokovikov^{1,2}, Z.V. Koshkareva¹, O.V. Sklyarenko¹
(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

Summary. We performed an analysis of literature on some aspects of the pathogenesis of vertebral osteochondrosis. We reviewed in particular the features of connective tissue metabolism and the complexity of diagnostics of occult instability of functional spinal units.

Key words: spine, osteochondrosis, stenosis, pathogenesis, diagnostics, review of literature.

В структуре дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП) ведущее значение принадлежит остеохондрозу [4,6]. Боль в позвоночнике является второй по частоте обращения к врачу. Демографические данные различных стран свидетельствуют о возрастающей относительной доли пожилого населения [54], а распространённость боли в позвоночнике по данным различных исследований варьирует от 6 до 51% [22,31,33,60].

Широкая распространённость дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника – до 70% от всех пациентов с патологией позвоночника, высокая первичная инвалидизация – до 41,1% обуславливают медико-социальную и экономическую значимость проблемы. Большое количество работ российских и зарубежных авторов подтверждают актуальность этой

проблемы [2,21,31,38]. Однако, несмотря на значительное количество публикаций и практических рекомендаций, многие вопросы по изучаемой проблеме остаются дискуссионными и требуют конкретного решения по вопросам классификации, диагностики, лечения, профилактики, прогнозирования этой тяжёлой инвалидизирующей патологии [9,10,11,28,51].

Наиболее сложными в изучении этих обозначенных вопросов являются стенозирующие процессы позвоночного канала и дурального мешка, сочетающиеся с грыжами межпозвоночных дисков, послеоперационные рубцово-спаечные эпидуриты после удаления грыж дисков, а также выбор клиницистами этиопатогенетически обоснованного способа консервативного или хирургического методов лечения [7,9,11,20,34,43,50].

Дегенеративно-дистрофические заболевания позво-