

Духин О. А.^{1,2}, Калининская А. И.^{1,2}, Шпектор А. В.¹, Васильева Е. Ю.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений

Тромбин является ключевым регулятором системы гемостаза. Кроме того, он принимает активное участие в прогрессировании различных системных заболеваний, в том числе атеросклероза. Имеется большое количество полученных в экспериментальных и клинических исследованиях данных о вовлечении тромбина в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим перспективными представляются вопросы регуляции активности тромбина. Кроме того, актуален вопрос о возможности использования биомаркеров активности тромбина в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС. В данном обзоре литературы рассмотрены основные моменты функционирования тромбина в нормальных физиологических условиях, его роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, имеющиеся тесты оценки его функциональной активности, а также проводится обсуждение основных клинических исследований по оценке эффективности ингибиторов тромбина и блокаторов рецепторов, активируемых протеазами.

Ключевые слова	Сердечно-сосудистые заболевания; тромбин; атеросклероз
Для цитирования	Dukhin O.A., Kalinskaya A.I., Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. The role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(3):73–81. [Russian: Духин О.А., Калининская А.И., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений. <i>Кардиология</i> . 2022;62(3):73–81]
Автор для переписки	Духин Олег Арменович. E-mail: Dukhin.o@yandex.ru

Гемостаз является одной из наиболее сложно устроенных систем в организме человека. Несмотря на то что первые попытки объяснить процессы тромбообразования предпринимались еще античными врачами, в течение многих веков свертывание крови представляло собой загадку для клиницистов. В 1904 г. П. Моравиц [1] сформулировал первую теорию свертывания, включавшую превращение протромбина в тромбин под воздействием иона кальция, что служит катализатором для образования фибрина из фибриногена. В 1964 г. Р. Макфарлейн, Э. Дэви и О. Ратнофф [2, 3] предложили каскадную модель гемостаза, в основе которой лежит разделение процессов свертывания крови на внутренний и внешний пути, объединяющиеся в дальнейшем. В течение нескольких десятилетий данная теория являлась основной, поскольку прекрасно объясняет процессы, наблюдаемые *in vitro* [4]. Однако по мере расширения знаний об отдельных ферментах системы гемостаза становилось все более очевидным, что данное разделение не совсем точно отражает процессы, протекающие *in vivo*. Это послужило толчком к разработке клеточной теории гемостаза, принимающей во внимание не только плазменные факторы свертывания крови, но и тромбоциты, активно участвующие в тромбообразовании [5].

В настоящее время накоплено большое количество данных о тесном вовлечении гемостаза в реализацию различных острых и хронических воспалительных заболеваний [6]. Особое место в этом ряду принадлежит атеросклерозу, который, несмотря на активное из-

учение, остается одной из наиболее грозных проблем, стоящих перед современной медициной. Появляется все больше сведений об активном вовлечении гемостаза и иммунной системы в развитие и прогрессирование атеросклероза [7, 8].

В связи с этим все большее значение приобретает изучение отдельных участников каскада свертывания крови, которые могут служить потенциальными терапевтическими мишенями. В этом ряду одна из главных ролей отводится тромбину – одному из ключевых ферментов системы гемостаза. Его «классическая» роль состоит в осуществлении основной реакции коагуляционного каскада: конверсии фибриногена в фибрин. Тромбин участвует в целом спектре процессов, таких как активация тромбоцитов, регуляция активности противосвертывающей системы крови и фибринолиза, реализация воспалительной реакции, взаимодействие с эндотелием [9]. Кроме того, существуют сведения об активном участии тромбина в развитии и прогрессировании различных системных заболеваний помимо атеросклероза, таких как сахарный диабет, болезнь Альцгеймера [10, 11].

Цель

Цель обзора литературы – рассмотрение вопросов функционирования тромбина в физиологических условиях, его роли в развитии и прогрессировании атеросклероза и острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также клинические аспекты применения препаратов, влияющих на его активность.

Строение и функции тромбина в нормальном гемостазе

Тромбин относится к классу сериновых протеаз. Синтез протромбина также происходит в несколько этапов: сначала от препро-протромбина удаляется сигнальный пептид, в результате чего образуется про-протромбин (рис. 1, адаптировано по [9]). В дальнейшем он подвергается ряду конформационных изменений, что приводит к образованию протромбина, секретируемого в кровь [9].

В процессе коагуляционного каскада протромбин преобразуется в тромбин комплексом, получившим название «протромбиназа». Он состоит из активированного фактора X (ФХа), активированного фактора V (ФVa), анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов и ионов кальция.

Молекула протромбина состоит из N-концевого Gla-домена, двух крингл-доменов и С-терминального сериноподобного концевой домена, содержащего активный центр сериновой (трипсиноподобной) протеазы.

Также молекула тромбина обладает несколькими дополнительными экзосайтами (гепаринсвязывающий сайт, фибриногенсвязывающий сайт) [12].

Особое строение молекулы тромбина обуславливает его многофункциональность. Наиболее известная «классическая» функция тромбина состоит в осуществлении

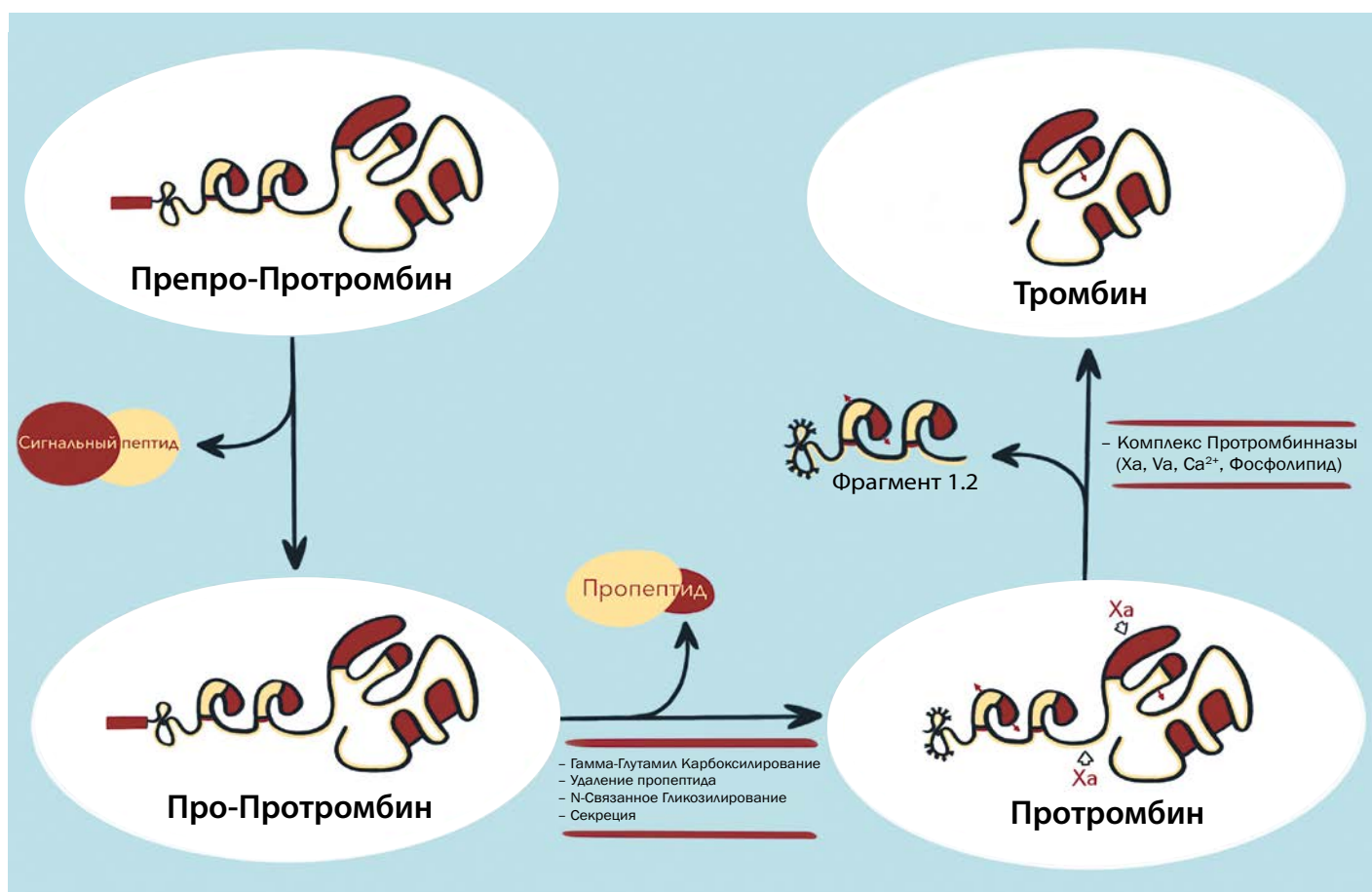
реакции перевода фибриногена в фибрин. Примечательно, что первичное образование тромбина протекает довольно медленно, однако, образовавшись, тромбин путем формирования положительной обратной связи посредством активации факторов V, VIII и XI ускоряет ее почти в 300 тыс. раз. Помимо этого происходит активация ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАИФ) [13].

Также тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов посредством прямой активации тромбоцитарных рецепторов, активируемых протеазами (PAR-1,4), а также расщепления гликопротеина V [14].

Наконец, тромбин принимает участие в стабилизации образовавшегося тромба посредством активации фактора XIII (фибринстабилизирующего фактора), а также ингибирования ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом-1) [15].

Одновременно с образованием фибринового сгустка происходит активация противосвертывающей системы, в которой тромбин также принимает активное участие, активируя ось протеина С, расщепляющего факторы свертывания V и VIII [16]. Кроме того, тромбин осуществляет свою антикоагулянтную функцию посредством формирования комплекса тромбин–анти-тромбин III.

Рисунок 1. Биосинтез протромбина и образование тромбина



Таким образом, в физиологических условиях тромбин реализует множество функций и является ключевым ферментом системы гемостаза.

Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и острого инфаркта миокарда

Помимо своих основных функций, связанных с гемостазом, тромбин принимает активное участие в реализации воспаления. Провоспалительный эффект тромбина реализуется через PAR-рецепторы [17]. Эти рецепторы экспрессируются многими клетками организма: тромбоцитами, клетками эндотелия, астроцитами, нейронами. В настоящее время известно 4 типа PAR (PAR 1–4) [18, 19]. Их активация тромбином приводит к протеолизу внутриклеточного N-амино-конца рецептора, что приводит к активации различных внутриклеточных путей передачи сигнала (MAP-киназа, фосфолипаза C, циклооксигеназа-2). Краткая характеристика этих рецепторов приведена в табл. 1.

Накоплено большое количество данных об активном участии тромбина во всех стадиях развития атеросклеротической бляшки.

На ранних стадиях атеросклероза тромбин стимулирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [20]. Миграция лейкоцитов в область атеросклеротической бляшки реализуется за счет матриксного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и различных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, альфа-фактора некроза опухоли – TNF- α), выработка которых также стимулируется тромбином [21, 22]. Кроме того, тромбин вносит вклад в экспонирование эндотелием молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, фактора Виллебранда), служащих субстратом для адгезии лейкоцитов [21]. Существуют также сведения о тромбиноопосредованной индукции экспрессии тканевого фактора (ТФ) [23].

Кроме того, имеются сведения о стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток под воздействием тром-

бина [24]. Наконец, тромбин усиливает аккумуляцию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки [25].

Одновременно тромбин оказывает влияние на активацию тромбоцитов посредством активации PAR-1,4. Активация тромбоцитов, во-первых, ведет к их большей агрегации, во-вторых, способствует секреции целого спектра цитокинов, таких как RANTES, тромбоцитарный фактор-4 (PF-4), NAP-2, которые в дальнейшем усиливают локальную воспалительную реакцию в бляшке [8, 22].

Существенную роль в развитии атеросклеротической бляшки играет неоангиогенез. Кровоизлияние в бляшку – один из патофизиологических вариантов развития острого коронарного синдрома (ОКС). Участие тромбина в васкуляризации бляшки продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo* [26]. Тромбин стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтина-2 [27].

В ряде работ продемонстрирован эффект ингибирования активности тромбина на распространенность атеросклероза в экспериментальных моделях [28]. Например, использование специфического ингибитора тромбина меллагатрана у ApoE^{-/-} мышей существенно замедляло прогрессирование атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий; кроме того, в ходе эксперимента отмечались признаки стабилизации бляшки [29].

Таким образом, ввиду активного вклада тромбина в патогенез атеросклероза, вопрос о возможности его использования в качестве потенциальной антиатерогенной мишени требует дальнейших исследований.

Методы определения концентрации и активности тромбина и их роль в клинической практике

В настоящее время в клинической практике доступно большое количество тестов, позволяющих напрямую или опосредованно судить о функциональной активности тромбина. Наиболее распространенные тесты будут рассмотрены далее.

Тест генерации тромбина

Этот тест служит интегральным показателем гемостаза. Наиболее часто используемым тестом является калиброванная автоматическая тромбограмма, позволяющая измерять различные параметры кинетики тромбина: время инициации свертывания крови, пиковую концентрацию тромбина, время достижения максимального количества тромбина, эндогенный тромбоиновый потенциал (количество тромбина, образованного в плазме за промежуток времени) [30].

Повышение пиковой концентрации тромбина продемонстрировано у пациентов с ОКС как непосредственно во время события, так и спустя 3 и 6 мес [31]. Данные

Таблица 1. Краткая характеристика PAR

Рецептор	Клетки, экспрессирующие данный рецептор	Функции
PAR-1	• Тромбоциты • Эндотелий • Гладкомышечные клетки • Лейкоциты	• Агрегация тромбоцитов • Воспаление • Ангиогенез • Ремоделирование тканей • Онкогенез
PAR-2	• Эндотелий • Гладкомышечные клетки • Лейкоциты	• Воспаление • Ангиогенез • Онкогенез
PAR-3	• Тромбоциты • Эндотелий	• Агрегация тромбоцитов (?)
PAR-4	• Тромбоциты • Эндотелий • Гладкомышечные клетки • Лейкоциты	• Агрегация тромбоцитов • Воспаление

наблюдения согласуются и с результатами исследования GLAMIS, в котором продемонстрирована повышенная генерация тромбина у пациентов, перенесших ОИМ [32]. В исследовании М. Attanasio и соавт. [33] повышенные уровни эндогенного тромбинового потенциала служили независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Повышенная генерация тромбина была описана также у пациентов с ИБС [34].

В то же время, согласно результатам исследования LURIC, более высокие уровни эндогенного тромбинового потенциала плазмы ассоциированы с более низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и маркерами дисфункции эндотелия (sICAM-1, sVCAM-1) у пациентов с ИБС [35]. Таким образом, окончательное место теста генерации тромбина в стратификации риска развития ССО предстоит определить.

Агрегация тромбоцитов, индуцированная тромбином

Измерение агрегации тромбоцитов является удобным маркером реактивности тромбоцитов. Наиболее распространенные методики – оптическая и импедансная агрегометрия, основное различие между которыми состоит в методике эксперимента. Оптическая агрегометрия основана на регистрации изменения светопропускания раствора при добавлении к нему различных индукторов агрегации тромбоцитов, в то время как при импедансной агрегометрии регистрируется изменение электрического сопротивления между электродами, на которые осуществляется налипание тромбоцитов под воздействием индукторов [36].

Для оценки активности агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, в качестве индуктора наиболее часто применяется пептид, активирующий рецептор тромбина-6 (Thrombin receptor agonist peptide-6, TRAP-6).

В исследовании W. Kulickowski и соавт. [37], включавшем 120 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ОИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОИМпST), которым выполнялось ЧКВ, продемонстрированы достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, у пациентов, перенесших оцениваемое ССО (повторная госпитализация в связи с ОКС, клинически значимый рестеноз). Согласно результатам L. Malek и соавт. [38], у пациентов с ОИМпST, получивших стандартную двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию и инфузию тирофибана, более низкие значения тромбининдуцированной агрегации тромбоцитов были ассоциированы с развитием интрамуральной миокардиальной гематомы.

Интересными являются результаты исследования VORA-PRATIC, в котором пациенты с ОИМ (n=130) были разделены на 3 группы: получавшие стандартную двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота – АСК, тикагрелор/прасугрел), двухкомпонентную терапию с ворапаксаром (тикагрелор/прасугрел, ворапаксар 2,5 мг), а также трехкомпонентную антитромбоцитарную терапию (АСК, тикагрелор/прасугрел, ворапаксар 2,5 мг). У всех пациентов исследовали функцию тромбоцитов (оптическая агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия) при включении в исследование, а также на 7-е и 30-е сутки. Согласно результатам исследования, ворапаксар достоверно снижал агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и тромбином, как при наличии, так и в отсутствие АСК [39]. Следует отметить, что дизайн данного исследования не предполагал оценку клинических исходов; таким образом, эффективность и безопасность использования указанных комбинаций антитромботических препаратов требуют дальнейшего изучения. Согласно результатам, полученным в нашей клинике, у пациентов с ОИМпST с окклюзией инфаркт-связанной артерии по сравнению с пациентами со спонтанной реперфузией отмечаются достоверно большие значения тромбининдуцированной агрегации (83,5 [63,0; 103,0] против 51,0 [45,0; 61,0] соответственно; p=0,04).

Фрагменты протромбина 1+2 (F1+F2)

Протромбиновый фрагмент F1+2 (F1+F2) является пептидом, образующимся в ходе конверсии протромбина в тромбин. Повышение содержания F1+F2 было ранее описано у пациентов со стабильной ИБС, а также с ОИМ [40]. В субанализе исследования ATOLL продемонстрирована связь повышения уровня F1+F2 у пациентов с ОИМпST после ЧКВ с развитием ССО [41]. Помимо этого, добавление ривароксабана к двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии в исследовании ATLAS TIMI 46 вело к значительному снижению F1+F2 у пациентов с ОИМпST, которое сохранялось в течение 180 дней [42].

Комплекс тромбин–анти тромбин

Комплекс тромбин–анти тромбин (ТАТ) формируется при нейтрализации тромбина анти тромбином III в ходе коагуляционного каскада. Повышение концентрации ТАТ при ОИМ и стабильной ИБС было продемонстрировано ранее [43, 44]. J. Borissoff и соавт. [45] оценили взаимосвязь концентрации ТАТ с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла, оцененного при помощи компьютерной томографической коронарографии: согласно данным авторов, концентрация ТАТ

служит независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза.

Примечательными являются сведения о взаимосвязи активности тромбина с желудочковыми нарушениями ритма. В экспериментальных моделях ранее описана проаритмогенность рецептора тромбина при его активации [46]. Е. Elmas и соавт. [47] продемонстрировали более высокое содержание ТАТ, F1+2 и D-димера у пациентов с ОИМ, течение которого осложнилось фибрилляцией желудочков, по сравнению с таковыми у пациентов с несложненным течением ОИМ.

Таким образом, в литературе имеется большое количество небольших исследований, посвященных изучению различных маркеров образования и активности тромбина. Несмотря на возможность их использования для стратификации риска у больных с атеросклерозом, данные тесты в настоящее время представляют скорее научный интерес. Необходимы более крупные исследования в данной области для их внедрения в клиническую практику.

Современное место прямых ингибиторов тромбина и блокаторов PAR в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время в клинической практике доступно несколько типов препаратов, воздействующих на ось тромбина (табл. 2).

Прямые ингибиторы тромбина подразделяются на бивалентные (связывающиеся как с активным сайтом, так и с экзосайтом-1) и унивалентные (связывающиеся только с активным сайтом) [48]. Также выделяется группа аллостерических ингибиторов тромбина, которые в данном обзоре не рассматриваются.

В начале XXI века большие надежды возлагались на бивалирудин, который был предложен в качестве альтернативы нефракционированному гепарину при проведении ЧКВ, однако мета-анализ 12 исследований (включавших в том числе пациентов с ОИМпСТ) продемонстрировал отсутствие статистически значимого влияния на смертность пациентов и одновременное увеличение риска развития повторных ишемических осложнений [49]. Согласно результатам многоцентрового рандомизированного исследования MATRIX, включавшего 7 213 па-

циентов с ОКС, использование бивалирудина не было ассоциировано со снижением частоты наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, инфаркт миокарда – ИМ или острое нарушение мозгового обращения – ОНМК) [50]. Следует отметить, что в данном исследовании в группе пациентов, получавших бивалирудин, выявлено меньшее число кровотечений, а в дальнейшем это нашло подтверждение и в результатах исследования ISAR-REACT 3 [51]. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов допускают использование бивалирудина при выполнении ЧКВ пациентам с ОИМ и высоким риском развития геморрагических осложнений, а также у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) [52]. Применение других бивалентных ингибиторов тромбина также актуально при высоких рисках развития ГИТ или ее наличии, в том числе при определенных процедурах (экстракорпоральная мембранная оксигенация, терапия, замещающая функцию почек, интервенционные процедуры) [53–55].

Большую роль в клинической практике играют унивалентные ингибиторы тромбина, основным представителем которых служит дабигатран этексилат. Впервые эффективность его применения была продемонстрирована в исследовании RE-LY, в котором его применение в дозировке в 150 мг было ассоциировано с меньшей частотой наступления первичной конечной точки (ОНМК, системная эмболия) по сравнению с варфарином. Для применения дабигатрана в дозировке 110 мг была продемонстрирована эффективность, сопоставимая с эффективностью варфарина, в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений, а также более низкая частота развития геморрагических осложнений [56]. В настоящее время дабигатран широко используется для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, тромбозах различной локализации, лечении тромбоэмболии легочной артерии [57, 58].

Среди представителей препаратов данного класса многообещающим препаратом казался ксимелагатран, который демонстрировал положительные результаты в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений в исследовании SPORTIF III [59], однако в дальнейшем было накоплено большое количество сведений о его гепатотоксичности, в связи с чем препарат был снят с производства [60]. Еще один представитель данного класса – аргатробан, область применения которого в настоящее время схожа с областью применения представителей группы бивалентных ингибиторов тромбина, активно используется в клинической практике [61, 62].

Также значимым классом препаратов данной группы являются прямые блокаторы PAR. Первый препарат данной группы, ворапаксар (селективный блокатор

Таблица 2. Основные группы препаратов, ингибирующих ось тромбина

Класс препаратов	Препараты
Прямые ингибиторы тромбина	
• бивалентные	Гирудин, бивалирудин, лепирудин, дезирудин
• унивалентные	Аргатробан, иногатран, ксимелагатран, дабигатран
Блокаторы PAR	Ворапаксар, атопаксар

PAR-1) изучался в нескольких предварительных исследованиях, продемонстрировавших его эффективность и безопасность в сочетании со стандартной антиагрегантной терапией при плановых и экстренных ЧКВ [63, 64]. Несмотря на это, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании TRACER, включавшем 12944 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), добавление ворапаксара к стандартной двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии не было ассоциировано со статистически значимым снижением частоты наступления первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, ОНМК, повторный эпизод ишемии, потребовавший госпитализации, или необходимость в повторной экстренной реваскуляризации), однако отмечался тренд в сторону преимущества ворапаксара (18,5% частоты наступления первичной конечной точки в группе ворапаксара против 19,9% в стандартной группе, отношение шансов (ОШ) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85–1,01 ($p=0,07$). В то же время в группе ворапаксара отмечалось статистически значимо большее число крупных геморрагических осложнений [65]. Все перечисленное послужило поводом к досрочному прекращению исследования.

В исследовании TRA-2P-TIMI 50 изучалась возможность применения ворапаксара для вторичной профилактики ССО у пациентов, имеющих в анамнезе ИМ, ишемический инсульт или клинически значимый периферический атеросклероз. В течение исследования из анализа были исключены пациенты с ОНМК в анамнезе в связи с повышенным риском развития геморрагического инсульта. Согласно результатам, добавление ворапаксара к стандартной антитромбоцитарной терапии достоверно снижало 3-летний риск смерти от ССЗ и риск развития повторных ишемических осложнений у пациентов с ИМ в анамнезе или с клинически значимым периферическим атеросклерозом. В то же время применение ворапаксара в этом исследовании также существенно повышало риск развития геморрагических осложнений [66]. Согласно результатам анализа в подгруппах исследования, наибольшую пользу от добавления ворапаксара к стандартной антитромбоцитарной терапии получили пациенты с ИМ в анамнезе, у которых частота наступления первичной конечной точки была на 20% меньше, в то время как риск фатальных кровотечений был сопоставим с таковым в группе плацебо [67].

Какие возможные причины могут лежать в основе противоречивых результатов данных исследований? В первую очередь, данные исследования включали разные популяции пациентов: в то время как в исследовании TRACER были включены пациенты с ОКСбпST, исследователи в TRA-2P-TIMI 50 концентрировались на изучении роли ворапаксара во вторичной профилактике

в более гетерогенной группе пациентов. Протокол исследования TRA-2P-TIMI 50 был скорректирован после получения предварительных результатов исследования TRACER, что также оказало позитивное влияние в виде уменьшения числа геморрагических осложнений в этом исследовании [68]. Кроме того, пациенты в исследовании TRACER получали нагрузочную дозировку ворапаксара в дополнение к стандартной двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии во время ЧКВ, что также может увеличивать риск развития геморрагических осложнений.

Таким образом, в настоящее время вопрос о месте ворапаксара в клинической практике остается открытым. Несмотря на многочисленные дебаты, применение ворапаксара было одобрено в США для вторичной профилактики у пациентов с ИМ или периферическим атеросклерозом в анамнезе. В Европейском союзе ворапаксар был также одобрен для использования у пациентов с ИМ в анамнезе.

Другим представителем блокаторов PAR-1 рецепторов является атопаксар. Применение этого препарата также изучалось в нескольких исследованиях II фазы (LANCELOT CAD, LANCELOT ACS, J-LANCELOT). Несмотря на некоторое снижение риска развития ишемических осложнений, в ходе исследований были отмечены значительные побочные эффекты препарата, такие как повышение активности печеночных ферментов, удлинение интервала QTc [69]. С учетом этого в 2012 г. атопаксар был снят с производства.

Согласно результатам имеющихся клинических исследований, а также ввиду высокого риска развития геморрагических осложнений, в настоящее время имеется малая ниша для применения ворапаксара для вторичной профилактики ССО. В то же время отсутствуют данные о возможности применения блокаторов PAR-1 у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), у которых интенсификация антитромботической терапии выглядит наиболее оправданной. Помимо этого, неясным остается вопрос, обусловлено ли повышение числа внутричерепных кровоизлияний при применении ворапаксара в исследовании TRACER собственно более интенсивной антитромбоцитарной терапией или наличием специфической взаимосвязи между PAR и внутричерепным кровотоком [65]. Интересным представляется также прямое сравнение по эффективности ворапаксара с блокаторами рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂.

Заключение

Помимо реализации своих классических функций, тромбин принимает активное участие в формировании системного воспалительного ответа и прогрессировании атеросклероза. Внедрение в клиническую практику уни-

версального биомаркера генерации и активности тромбина может позволить проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов различных групп. Ввиду противоречивых результатов имеющихся клинических исследований, вопрос о роли блокады тромбоцитарных рецепторов 1-го типа, активируемых

протеазами, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время требует дальнейшего изучения.

Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Статья поступила 15.12.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moravitz P. Beiträge zur kenntnis der blutgerinnung. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1904;79:1–28
2. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. Science. 1964;145(3638):1310–2. DOI: 10.1126/science.145.3638.1310
3. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. Nature. 1964;202(4931):498–9. DOI: 10.1038/202498a0
4. Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: cell theory. Medical Council. 2019;16:72–7. [Russian: Счастливец И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. Медицинский Совет. 2019;16:72–7]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-72-77
5. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. Thrombosis and Haemostasis. 2001;85(6):958–65. DOI: 10.1055/s-0037-1615947
6. Foley JH, Conway EM. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. Circulation Research. 2016;118(9):1392–408. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306853
7. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS et al. Atherosclerosis. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z
8. Petzold T, Massberg S. Thrombin: A Gas Pedal Driving Innate Immunity. Immunity. 2019;50(4):1024–6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.006
9. Davie E, Kulman J. An Overview of the Structure and Function of Thrombin. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2006;32(Suppl 1):3–15. DOI: 10.1055/s-2006-939550
10. Iannucci J, Renehan W, Grammas P. Thrombin, a Mediator of Coagulation, Inflammation, and Neurotoxicity at the Neurovascular Interface: Implications for Alzheimer's Disease. Frontiers in Neuroscience. 2020;14:762. DOI: 10.3389/fnins.2020.00762
11. Shavit-Stein E, Aronovich R, Sylantiev C, Gofrit SG, Chapman J, Dori A. The role of thrombin in the pathogenesis of diabetic neuropathy. PLOS ONE. 2019;14(7):e0219453. DOI: 10.1371/journal.pone.0219453
12. Winter WE, Greene DN, Beal SG, Isom JA, Manning H, Wilkerson G et al. Clotting factors: Clinical biochemistry and their roles as plasma enzymes. Advances in Clinical Chemistry. 2020;94:31–84. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.07.008
13. Borissoff JI, Spronk HMH, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? Cardiovascular Research. 2009;82(3):392–403. DOI: 10.1093/cvr/cvp066
14. Wu J, Heemskerk JWM, Baaten CCFM. Platelet Membrane Receptor Proteolysis: Implications for Platelet Function. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;7:608391. DOI: 10.3389/fcvm.2020.608391
15. Kretz CA, Tomberg K, Van Esbroeck A, Yee A, Ginsburg D. High throughput protease profiling comprehensively defines active site specificity for thrombin and ADAMTS13. Scientific Reports. 2018;8(1):2788. DOI: 10.1038/s41598-018-21021-9
16. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation. Blood. 2015;125(19):2898–907. DOI: 10.1182/blood-2015-02-355974
17. Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. Thrombosis Journal. 2019;17(1):4. DOI: 10.1186/s12959-019-0194-8
18. Posma JJN, Posthuma JJ, Spronk HMH. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(10):1908–16. DOI: 10.1111/jth.13441
19. Posma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP, Antoniak S, Spronk HM et al. Roles of Coagulation Proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in Mouse Models of Inflammatory Diseases. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39(1):13–24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311655
20. Kaplan ZS, Zarpellon A, Alwis I, Yuan Y, McFadyen J, Ghasemzadeh M et al. Thrombin-dependent intravascular leukocyte trafficking regulated by fibrin and the platelet receptors GPIb and PAR4. Nature Communications. 2015;6(1):7835. DOI: 10.1038/ncomms8835
21. Burzynski LC, Humphry M, Pyrillou K, Wiggins KA, Chan JNE, Figg N et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1α by Thrombin. Immunity. 2019;50(4):1033–1042.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
22. Fang X, Liao R, Yu Y, Li J, Guo Z, Zhu T. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. Mediators of Inflammation. 2019;2019:4952131. DOI: 10.1155/2019/4952131
23. Misztal A, Pelkmans L, Lindhout T, Krishnamoorthy G, de Groot PG, Hemker CH et al. Thrombin-dependent Incorporation of von Willebrand Factor into a Fibrin Network. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(52):35979–86. DOI: 10.1074/jbc.M114.591677
24. Janjanam J, Zhang B, Mani AM, Singh NK, Traylor JG, Orr AW et al. LIM and cysteine-rich domains 1 is required for thrombin-induced smooth muscle cell proliferation and promotes atherogenesis. Journal of Biological Chemistry. 2018;293(9):3088–103. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000866
25. Jafari N, Soleimani A, Pashirzad M, Abdehad H, Mohammadi F, Khoshakhlagh M et al. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis. Journal of Cellular Biochemistry. 2019;120(4):4757–65. DOI: 10.1002/jcb.27771
26. Haralabopoulos GC, Grant DS, Kleinman HK, Maragoudakis ME. Thrombin promotes endothelial cell alignment in Matrigel in vitro and angiogenesis in vivo. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1997;273(1):C239–45. DOI: 10.1152/ajpcell.1997.273.1.C239
27. Wang Z. Reactive oxygen species-sensitive p38 MAPK controls thrombin-induced migration of vascular smooth muscle cells. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2004;36(1):49–56. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2003.09.014
28. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas S, Abbasi H et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet. 2021;397(10285):1637–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
29. Bea F, Kreuzer J, Preusch M, Schaab S, Isermann B, Rosenfeld ME et al. Melagatran Reduces Advanced Atherosclerotic Lesion Size and May Promote Plaque Stability in Apolipoprotein E- Deficient Mice. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(12):2787–92. DOI: 10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad
30. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R et al. Calibrated Automated Thrombin Generation Measurement in Clotting Plasma. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. 2003;33(1):4–15. DOI: 10.1159/000071636
31. Loeffen R, van Oerle R, Leers MPG, Kragten JA, Crijns H, Spronk HMH et al. Factor XIa and Thrombin Generation Are Elevated in Patients with Acute Coronary Syndrome and Predict Recur-

- rent Cardiovascular Events. PLOS ONE. 2016;11(7):e0158355. DOI: 10.1371/journal.pone.0158355
32. Smid M, Dielis AWJH, Spronk HMH, Rumley A, van Oerle R, Woodward M et al. Thrombin Generation in the Glasgow Myocardial Infarction Study. PLoS ONE. 2013;8(6):e66977. DOI: 10.1371/journal.pone.0066977
33. Attanasio M, Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Valente S, Balzi D et al. Residual thrombin potential predicts cardiovascular death in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thrombosis Research. 2016;147:52–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.09.020
34. Tosi F, Micaglio R, Sandri M, Castagna A, Minguzzi D, Stefanoni F et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: An angiographically-controlled study. Thrombosis Research. 2017;155:16–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.021
35. Schneider JG, Isermann B, Kleber ME, Wang H, Boehm BO, Grammer TB et al. Inverse association of the endogenous thrombin potential (ETP) with cardiovascular death: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. International Journal of Cardiology. 2014;176(1):139–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.07.026
36. Filkova AA, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential value. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;18(3):120–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129
37. Kulickowski W, Greif M, Gąsior M, Kaczmarski J, Pres D, Polonowski L. Effects of platelet and inflammatory system activation on outcomes in diabetic patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Kardiologia Polska. 2011;69(6):531–7. PMID: 21678284
38. Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiwak M, Woźniak K, Waś J, Miśko J et al. Platelet Reactivity and Intramyocardial Hemorrhage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2014;20(5):553–8. DOI: 10.1177/1076029612474715
39. Franchi F, Rollini F, Faz G, Rivas JR, Rivas A, Agarwal M et al. Pharmacodynamic Effects of Vorapaxar in Prior Myocardial Infarction Patients Treated With Potent Oral P2Y₁₂ Receptor Inhibitors With and Without Aspirin: Results of the VORA-PRATIC Study. Journal of the American Heart Association. 2020;9(8):e015865. DOI: 10.1161/JAHA.120.015865
40. Valente-Acosta B, Baños-González MA, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Quintanar-Trejo L, Aptilon-Duque G et al. Association between Stable Coronary Artery Disease and In Vivo Thrombin Generation. Cardiology Research and Practice. 2016;2016:5149825. DOI: 10.1155/2016/5149825
41. Silvain J, O'Connor SA, Yan Y, Kerneis M, Hauguel-Moreau M, Zeitouni M et al. Biomarkers of Thrombosis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Substudy of the ATOLL Trial Comparing Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2018;18(6):503–11. DOI: 10.1007/s40256-018-0294-z
42. Gibson WJ, Gibson CM, Yee MK, Korjian S, Daaboul Y, Plotnikov AN et al. Safety and Efficacy of Rivaroxaban When Added to Aspirin Monotherapy Among Stabilized Post-Acute Coronary Syndrome Patients: A Pooled Analysis of ATLAS ACS-TIMI 46 and ATLAS ACS 2-TIMI 51. Journal of the American Heart Association. 2019;8(5):e009451. DOI: 10.1161/JAHA.118.009451
43. van der Putten RFM, Glatz JFC, Hermens WTh. Plasma markers of activated hemostasis in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Clinica Chimica Acta. 2006;371(1–2):37–54. DOI: 10.1016/j.cca.2006.03.005
44. Giannitsis E, Siemens HJ, Mitusch R, Tettenborn I, Wiegand U, Schmücker G et al. Prothrombin fragments F1+2, thrombin-anti-thrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis. International Journal of Cardiology. 1999;68(3):269–74. DOI: 10.1016/S0167-5273(98)00256-3
45. Borissoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, Spronk HMH, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated In Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. JACC: Cardiovascular Imaging. 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
46. Pinet C, Le Grand B, John GW, Coulombe A. Thrombin Facilitation of Voltage-Gated Sodium Channel Activation in Human Cardiomyocytes: Implications for Ischemic Sodium Loading. Circulation. 2002;106(16):2098–103. DOI: 10.1161/01.CIR.0000034510.64828.96
47. Elmas E, Kaelsch T, Wolpert C, Sueselbeck T, Bertsch T, Dempfle CE et al. Assessment of markers of thrombin generation in patients with acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. Clinical Cardiology. 2006;29(4):165–9. DOI: 10.1002/clc.4960290408
48. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors: Parenteral and oral inhibitors of thrombin activity. British Journal of Clinical Pharmacology. 2011;72(4):581–92. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03916.x
49. Ahmad Hamdi AH, Dali AF, Mat Nuri TH, Saleh MS, Ajmi NN, Neoh CF et al. Safety and Effectiveness of Bivalirudin in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology. 2017;8:410. DOI: 10.3389/fphar.2017.00410
50. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbühler M, Tebaldi M et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2018;392(10150):835–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31714-8
51. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. New England Journal of Medicine. 2008;359(7):688–96. DOI: 10.1056/NEJMoa0802944
52. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
53. Burstein B, Wieruszewski PM, Zhao Y-J, Smischney N. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation. World Journal of Critical Care Medicine. 2019;8(6):87–98. DOI: 10.5492/wjccm.v8.i6.87
54. Voskoboinik A, Butcher E, Sandhu A, Nguyen DT, Tzou W, Della Rocca DG et al. Direct Thrombin Inhibitors as an Alternative to Heparin During Catheter Ablation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2020;6(5):484–90. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.12.003
55. Abel EE, Kane-Gill SL, Seybert AL, Kellum JA. Direct thrombin inhibitors for management of heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving renal replacement therapy: Comparison of clinical outcomes. American Journal of Health-System Pharmacy. 2012;69(18):1559–67. DOI: 10.2146/ajhp110540
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
57. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
58. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405

59. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362(9397):1691–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14841-6
60. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2010;196:407–18. DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_13
61. Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, Maybauer MO. Argatroban Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021;088506662199373. DOI: 10.1177/0885066621993739
62. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2021;43(4):825–38. DOI: 10.1007/s11096-021-01260-z
63. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, Pieper KS, Pei J, Niederman A et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *The Lancet*. 2009;373(9667):919–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60230-0
64. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Kato K, Yamaguchi H, Jensen P. Safety and Exploratory Efficacy of the Novel Thrombin Receptor (PAR-1 Antagonist SCH530348 for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010;17(2):156–64. DOI: 10.5551/jat.3038
65. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F et al. Thrombin-Receptor Antagonist Vorapaxar in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):20–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1109719
66. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
67. Tantry US, Bliden KP, Chaudhary R, Novakovic M, Rout A, Gurbel PA. Vorapaxar in the treatment of cardiovascular diseases. *Future Cardiology*. 2020;16(5):373–84. DOI: 10.2217/fca-2019-0090
68. Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Role for Thrombin Receptor Antagonism With Vorapaxar in Secondary Prevention of Atherothrombotic Events: From Bench to Bedside. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;23(1):23–37. DOI: 10.1177/1074248417708617
69. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, Goto S, Fitzgerald DJ, Cura F et al. Randomized Trial of Atopaxar in the Treatment of Patients With Coronary Artery Disease: The Lessons From Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin–Coronary Artery Disease Trial. *Circulation*. 2011;123(17):1854–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.001404