

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ^{1,2}



**Плавикс® – универсальный*
антиагрегант, который может
применяться при различных
подходах к лечению ОКС²⁻⁴**

**Коплавикс® – двойная
антиагрегантная терапия пациентов
с ОКС в одной таблетке^{5,6}**

Плавикс® / Коплавикс®



* Под словом «универсальный» подразумевается возможность применения препарата Плавикс® при любой стратегии лечения острого коронарного синдрома в соответствии с инструкцией: вторичная профилактика атеротромболических осложнений; у взрослых пациентов после недавно перенесённого инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесённого инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижает частоту комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, ретроградную ишемию. Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST. Прием клопидогрела снижает смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включающей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт. Может применяться для профилактики атеротромболических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией).

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST (CURE Trial Investigators, N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494-502; Mehta S.R., et al. PCl-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533) и пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST (Sabatine M., et al. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1179-91). 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N015542/01, дата обновления: 28.02.2018. 3. Ibanez B., 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). Eur. Heart J. 2018; 39(2): 119-177. 4. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163, дата обновления: 14.03.2018. 6. Под двойной терапией подразумевается фиксированная комбинация двух антиагрегантов.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Плавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. В 1 таблетке содержится действующее вещество: клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений; у взрослых пациентов после недавно перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесённого инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST. Профилактика атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости АВК или в случае непереносимости АВК показан приём клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; наследственная непереносимость галактозы; дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печёночной недостаточности; при почечной недостаточности; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений; у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. ИМ, ИИ и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: 75 мг один раз в сутки. ОКС без подъёма сегмента ST. Лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приёма нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его приём в дозировке 75 мг один раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. ОКС с подъёмом сегмента ST. Суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК в приемлемом или без применения тромболитика. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без неё. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. ФП. Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВД и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П N015542/01, дата последнего изменения инструкции: 28.02.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коплавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА. Клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC03. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС); без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Профилактика атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости АВК показан приём клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) – из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК); острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приёмом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП; астматическое, редкое наследственное состояние: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной почечной недостаточности (1-9 баллов по шкале Чайлд-Пью); при почечной недостаточности лёгкой и средней тяжести (клиренс креатинина 60-30 мл/мин); при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства, при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных; при недавно перенесённом кровообращении или инсульте; при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе; при указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиапидириды (также как тиапидириды, прасутрел) (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. ОКС: приём Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно – клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки. ФП. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163, дата последнего изменения инструкции: 14.03.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



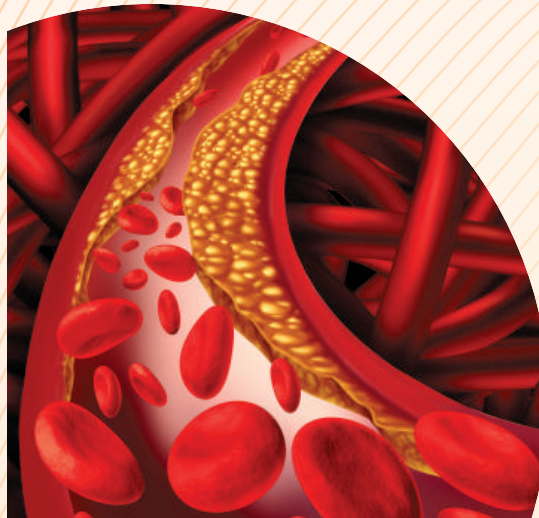
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.CLO.18.03.0593

РЕГИСТРАЦИЯ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АТЕРОТРОМБОЗ 1 | 2018



1 | 2018
WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам



Клопидогрел-Акрихин

МНН: клопидогрел

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Показания к применению: профилактика тромботических осложнений у пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, у больных атеросклерозом.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг № 30



Лизиноприл-Акрихин

МНН: лизиноприл

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Показания к применению: артериальная гипертензия; раннее лечение острого инфаркта миокарда; хроническая сердечная недостаточность; диабетическая нефропатия.*

Форма выпуска: таблетки 5, 10, 20 мг № 30



Аторвастатин (Акрихин)

МНН: аторвастатин

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство

Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 10 и 20 мг № 30, 20 мг № 90



УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.



- ◆ Продолжительность жизни сокращается почти на 10 лет при наличии сердечно-сосудистого заболевания¹
- ◆ Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает 15% у пациентов со стабильной ИБС* несмотря на современную терапию^{**2}

Как улучшить прогноз
пациентов со стабильной ИБС?

Вот уже 120 лет,
базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно
стремится улучшать результаты терапии
пациентов в разных терапевтических областях.

* Через 3 года после ОКС

** Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

Список литературы:

1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458-466;
2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

www.pharma.bayer.ru

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.

ПРОФИЛАКТИКА
СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 6**ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА**

Значение результатов исследования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. 19

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

А.Д. Эрлих

Фондапаринукс при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST – обоснование для использования и реальная клиническая практика 26

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Д.А. Затейщиков

Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных с мерцательной аритмией, получающих комбинированную антитромботическую терапию после чрескожного коронарного вмешательства 33

И.С. Явेलов

Рандомизированные клинические исследования и анализ повседневной клинической практики: что это значит для клинициста. Лекция 43

О.О. Шахматова, А.Л. Комаров

Прасургел в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством: современное состояние проблемы 52

О возможностях ослабления интенсивности антитромботической терапии у больных после острого коронарного синдрома. Резолюция совета экспертов Общества специалистов по неотложной кардиологии 67

ДИАГНОСТИКА

А.В. Марковский

Частота полиморфизма генов наследственной тромбофилии у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья 70

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.Н. Кривошеева, А.Л. Комаров, Р.М. Шахнович, И.С. Федотенков, Е.П. Панченко

Клинический разбор пациента с антифосфолипидным синдромом и субмассивной тромбозомболией легочной артерии 76

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

А.Е. Зотиков, А.С. Ивандаев, А.В. Кожанова, М.М. Абдулгамидов, И.Е. Тимина, Д.И. Марьян

Полный висцеральный дебринг у больного с атеросклеротической торакоабдоминальной аневризмой аорты и окклюзией всех висцеральных ветвей 88

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

Как снизить риск кровотечения при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий: уроки рандомизированных исследований и новые клинические рекомендации 93

Е.С. Кропачева, О.А. Землянская, А.Б. Добровольский, Е.П. Панченко

Клинические факторы и уровень антикоагуляции, определяющие развитие быстрой потери почечной функции у пациентов, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение) 107

Д.А. Сычев, А.Н. Леванов, Т.В. Шелехова, П.О. Бочков, Н.П. Денисенко, К.А. Рыжикова, К.Б. Мирзаев, Е.А. Гришина, М.А. Гаврилов

Влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на уровни равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава 122

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

М.Н. Мамедов, М.А. Колчина

Применение питевастатина при сахарном диабете 2 типа и высоком сердечно-сосудистом риске: клинический пример 132

ДИСКУССИЯ

А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева

Есть ли основания для широкого использования тестов оценки функциональной активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике? 140

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ» 144

АТЕРОТРОМБОЗ ¹⁶⁺

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», remedium@remedium.ru

Главный редактор

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Заместители гл. редактора

Е.П. Панченко, д.м.н., профессор, *И.С. Явелов*, д.м.н.

Редакционный совет

А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор

В.В. Кухарчук, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор

А.В. Покровский, д.м.н., профессор, акад. РАН

В.И. Скворцова, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

С.В. Шалаев, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Т.В. Вавилова, д.м.н.

Н.А. Воробьева, д.м.н., профессор

Д.А. Затейщиков, д.м.н., профессор

А.Е. Зотиков, д.м.н., профессор

А.Л. Комаров, д.м.н.

П.С. Лагута, к.м.н.

А.В. Мазуров, д.м.н., профессор

Л.П. Папаян, д.м.н., профессор

В.Е. Синицын, д.м.н., профессор

Л.В. Стаховская, д.м.н., профессор

А.В. Фонякин, д.м.н., профессор

Национальное общество по атеротромбозу.

Тел.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44, (499) 263-24-53
www.noat.ru, www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

Выпуск издания подготовлен ООО «Ремедиум».

Ответственный за выпуск: *А.Н. Хитров*, khitrov@remedium.ru

Ответственный секретарь:

М.Н. Панарина

ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»

Е.В. Жарова, *Ю.О. Калыгина*, reklama@remedium.ru

По вопросам размещения рекламы:

e.zharova@remedium.ru, тел.: (495) 780-34-25

Москва, ул. Бакунинская, д.71, стр. 10

Для корреспонденции: 105082, Москва, а /я 8 **Входит в Перечень научных журналов, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук согласно письму Департамента аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России от 01.12.2015 № 13-6518.**

Редакция не несет ответственность за содержание и достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения и подход редакции.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИИ№ФС77-50962 от 27 августа 2012 г.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5. Подписано в печать: 07.05.2018. Тираж: 12 000 экз.

CHIEF EDITOR'S COMMENT 19**PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE**

Significance of the COMPASS study results for clinical practice. Expert Council Opinion of November 22, 2017 19

ACUTE CORONARY SYNDROME

A.D. Erlikh

Fondaparinux in acute coronary syndrome without ST segment elevation – justification for using and real clinical practice 26

ANTITHROMBOTIC THERAPY

D.A. Zateishchikov

Strategy to minimize the bleeding risks in patients with atrial fibrillation who receive combined antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention 33

I.S. Yavelov

Randomized clinical trials and review of everyday clinical practice: what it means for the clinician. Lecture 43

O.O. Shakhmatova, A.L. Komarov

Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: status update on the problem 52

On the possibilities of attenuation of antiplatelet therapy intensity in patients after acute coronary syndrome. Resolution of the Panel of Experts of the Emergency Cardiology Society 67

DIAGNOSTICS

A.V. Markovsky

Frequency of inherited thrombophilia gene polymorphism in women with reproductive health disorders 70

CLINICAL CASE

E.N. Krivosheeva, A.L. Komarov, R.M. Shakhnovich, I.S. Fedotchenkov, E.P. Panchenko

Clinical analysis of a patient with antiphospholipid syndrome and sub-massive pulmonary embolism 76

SURGERY

A.E. Zotikov, A.S. Ivandaev, A.V. Kozhanova, M.M. Abdulgamidov, I.E. Timina, D.I. Maryan

Total visceral debranching in a patient with atherosclerotic thoracoabdominal aortic aneurysm and occlusion of all visceral branches 88

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

O.O. Shakhmatova, E.P. Panchenko

How to minimize the bleeding risk in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary interventions: lessons drawn from randomized trials and new clinical guidelines 93

E.S. Kropacheva, O.A. Zemlyanskaya, A.B. Dobrovolsky, E.P. Panchenko

Clinical factors and anticoagulation level that determine the sudden loss of kidney function in patients long-taking warfarin (a 5-year prospective, observational study) 107

D.A. Sychev, A.N. Levanov, T.V. Shelekhova, P.O. Bochkov, N.P. Denisenko, K.A. Ryzhikova, K.B. Mirzaev, E.A. Grishina, M.A. Gavrilo

Impact of ABCB1 and CES1 genetic polymorphisms on trough steady-state dabigatran concentrations in patients after endoprosthesis of knife join 122

COMORBID CONDITIONS

M.N. Mamedov, M.A. Kolchina

Evaluating the use of Pitavastatin in type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk: clinical case 132

DISCUSSION

A.B. Dobrovolsky, E.V. Titaeva

Are there any reasons for wide use of platelet function tests in clinical laboratory practice? 140

Guide for authors –

Atherothrombosis Journal 144

ATHEROTHROMBOSIS¹⁶⁺

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder: RePharm Media LLC

Publisher: REMEDIUM GROUP LLC remedium@remedium.ru

Editor in Chief

N.A. Gratsansky, MD, Prof.

Deputy Editors in Chief

E.P. Panchenko, MD, Prof., I.S. Yavelov, MD

Editorial review board

A.B. Dobrovolsky, Doctor of Biology, Prof.

Yu.A. Karpov, MD, Prof.

V.V. Kukharchuk, MD, Prof., Corr.Mem. of RAS

V.A. Parfenov, MD, Prof.

A.V. Pokrovsky, MD, Prof., Acad. of RAS,

V.I. Skvortsova, MD, Prof., Corr.Member of RAS, S.V. Shalaev, MD, Prof.

EDITORIAL TEAM

T.V. Vavilova, MD

N.A. Borobyeva, MD, Prof.,

D.A. Zateyshchikov, MD, Prof.

A.E. Zotikov, MD, Prof.,

A.L. Komarov, MD,

P.S. Laguta, PhD in medicine

A.V. Mazurov, MD, Prof.

L.P. Papayan, MD, Prof.

V.E. Sinitsyn, MD, Prof.

L.V. Stakhovskaya, MD, Prof.

A.V. Fonyakin, MD, Prof.

National Atherothrombosis Society

Tel.: (499) 261-43-45, (499) 261-46-44, (499) 263-24-53
www.noat.ru, www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

The edition was prepared by Remedium LLC.

Responsible to sign-off: A.N. Khitrov, khitrov@remedium.ru

Responsible secretary: M.N. Panarina

Re-Media Advertising Agency LLC

E.V. Zharova, Yu.O. Kalugina, reklama@remedium.ru

On advertising issues: e.zharova@remedium.ru, Tel.: (495) 780-34-25 Moscow, Bakuninskaya Ul., House 71, Bldg. 10

Correspondence address: P.O.Box 8, Moscow, 105082

Included in the list of scientific journals recommended for publication of the main results of dissertation research for the degree of candidate and doctor of sciences, according to Letter of Department of Attestation of Research and Research-Pedagogical Workers of the Ministry of Education and Science of Russia of December 01, 2015, No. 13-6518.

The editors hold no responsibility for the content and accuracy of the information published in advertisements.

No reproduction of any published articles is permitted without prior, express written permission of the editorial board.

The views and opinions of the author(s) do not necessarily reflect the views and opinions of the editorial board.

The mass media registration certificate ПИ №ФС77-50962 of August 27, 2012.

Passed for printing: April 07, 2018. Circulation: 12,000 copies

ЧТО бы Вы выбрали ДЛЯ СЕБЯ: и ЭФФЕКТИВНОСТЬ и БЕЗОПАСНОСТЬ?



Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете как эффективность, так и безопасность

Для пациентов с НФП среди ингибиторов фактора Ха только ЭЛИКВИС® демонстрирует*:

- Превосходящую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином¹
- Превосходящую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином¹

Эликвис®
аликсабан

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. **Показания к применению:** • Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к аликсабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение венозной болезни мелкого/среднего калибра, наличие значительного кровотечения с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавнее перенесенный геморагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная

мальформация; аневризма сосуда или варикозная интрузия вальвулы или интрузия вальвулы сосуда. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией аликсабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Временный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочные действия: Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тахикардия. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: Препарат Эликвис® принимается внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или персе) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд.

Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или персе до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий препарат принимают по 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликсабана – 2,5 мг два раза в сутки. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидива тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подборная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. **Дата версии:** 20.02.2018¹

¹ В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE при оценке первичной конечной точки инсульта. СЭ Эликвис® подтвердил двукратную гипотезу превосходства ("superiority") по эффективности и превосходство по безопасности по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

1. Gargner CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 20.02.2018. Реклама



ООО «Пфайер Инновэйшн»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru PF-ELI-1415-03/02.04.2018

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ОТ 22 НОЯБРЯ 2017 Г.

В испытании COMPASS у пациентов со стабильными коронарной болезнью и/или заболеванием периферических артерий сравнивались 3 следующих антитромботических режима: (1) монотерапия аспирином (100 мг 1 р/сут); монотерапия ривароксабаном (5 мг 2 р/сут); (3) ривароксабан (2,5 мг 2 р/сут) плюс аспирин (100 мг 1 р/сут). К особенностям выполнения испытания можно отнести большой объем (более 27 тыс. пациентов) и преждевременное прекращение в связи с выявленной большей эффективностью в одной из групп. В результате комбинация очень низкой дозы ривароксабана и низкой дозы аспирина, по выражению E. Braunwald, стала «явным победителем» [1] (детали см. в тексте Заключения совета экспертов). Результаты COMPASS (довольно подробно изложенные в представляемом Заключении) были встречены с большим энтузиазмом. Большинство экспертов высказались в духе характеристики, данной E. Braunwald в комментарии, сопровождавшем публикацию COMPASS в «Медицинском журнале Новой Англии» (NEJM): «Исследование представляет собой важный шаг вперед в тромбикардиологии, и он, вероятно (likely), изменит практические рекомендации». Причем чаще с одним изменением – без употребления слова «вероятно».

То, что практические рекомендации будут изменены, во всяком случае в Европе и России, сомневаться не приходится. В России хотя бы потому, что практически все эксперты – авторы Заключения являются активными членами групп, составляющих соответствующие рекомендации. Да и резюмирующая часть Заключения – практически готовый

фрагмент модификации рекомендаций разных организаций.

Однако существует и не столь восторженное отношение к результатам COMPASS. Dr.J. Mandrola – постоянный комментатор Medscape охарактеризовал это отношение как «более реалистичное видение результатов COMPASS и их транслирования в клиническую практику» [2]. Советую читателю после чтения публикуемого Заключения экспертов самостоятельно ознакомиться с этим видением J. Mandrola на Medscape.com. Приведу только его обобщающую характеристику COMPASS: «Классический случай, когда испытание (trial) с большим числом пациентов дает чрезвычайно низкие значения P и малое абсолютное уменьшение риска».

Что касается малого абсолютного уменьшения риска, то в реакциях на COMPASS большое значение придается меньшей общей смертности в группе ривароксабана с аспирином (3,4%) по сравнению с группой монотерапии аспирином (4,1%). Абсолютная разница – 0,7%. С учетом особенностей исследования, сравнения 3-х групп и согласно примененной статистической процедуре был заранее определен уровень (пороговое значение) P (pre-specified threshold) достоверности для вторичных исходов – $P = 0,00025$, отличный от привычного стандартного. Соответственно, разница между основными группами ($P = 0,01$) достоверной не была. В Заключении экспертов использована своеобразная формулировка «пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимости составляло 0,0025». Авторы добавляют: «Стоит отметить, что в предыдущих исследованиях препаратов и режимов современной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза влияния на общую смертность

не выявлено». Хотя, учитывая, что величина P превышала порог «для официального подтверждения значимости» (или порог, заранее определенный исследователями для применения при анализе вторичных исходов), следовало бы написать, «что и в предыдущих исследованиях ...».

Показательно, что ни в публикации, ни в представлении результатов COMPASS на конгрессе Европейского кардиологического общества снижение общей смертности никак не акцентировано.

1. Braunwald E. An important step for thrombocardiology. N Engl J Med, 2017.
2. Mandrola J. The COMPASS Trial: Time for Clear Heads, Not Celebration. Medscape.com.

ФОНДАПАРИНУКС ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕКМЕНТА ST – ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

В журнале уже был опубликован материал, посвященный «обоснованию для использования фондапаринукса при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST» (ОКСбпST). Это обоснование содержится не только в руководствах ведущих зарубежных кардиологических организаций, но и в рекомендациях Общества специалистов по неотложной кардиологии «Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы», рекомендованных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2015 г. Во всяком случае врачам-специалистам соответствующего профиля оно, безусловно, известно. Но приведенные автором данные из регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД свидетельствуют о том, что частота использования фондапаринукса не соответствует обоснованности применения и прямым указаниям рекомендаций отдавать

ему предпочтение. Автор склонен объяснять этот факт «ригидностью мышления практикующих врачей, связанной с тем, что фондапаринукс пришел в клинику после низкомолекулярных гепаринов» (НМГ). Однако нельзя исключить как причину и то, что врачи просто не осведомлены о полученных в Бразилии, Таиланде, и Канаде данных (см. литературу комментируемой статьи) о лучшем соотношении стоимость/эффективность применения фондапаринукса при ОКСбпST в сравнении с применением НМГ. Те же, кто осведомлен, вероятно, подозревают, что экстраполировать эти данные на условия России трудно. Правда, маловероятно, что положение бы изменилось после появления чего-то подобного, рассчитанного на материале российского здравоохранения (скажем, тоже из-за «ригидности мышления»).

О чем можно сожалеть, читая эту статью, так о том, что информацию об изменениях в частоте использования фондапаринукса «в реальной практике в России» в ближайшее время из независимых источников получить, очевидно, не удастся. При всех своих ограничениях регистры РЕКОРД такую информацию предоставить могли.

СТРАТЕГИЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Автор описывает сложности оценки риска кровотечений у пациентов с мерцательной аритмией после чрескожного коронарного вмешательства, в частности, выполненного в связи с ОКС. Разбирает характеристики шкал, предложенных для оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий при решении вопроса об антикоагулянтной терапии. При этом

он делает упор на их ограничениях в период ОКС и заключает, что «у больных ОКС в сочетании с мерцательной аритмией есть смысл априори считать риск кровотечения повышенным». В качестве исследований, указывающих пути к решению проблемы, автор приводит те, в которых продемонстрированы преимущества сокращения числа используемых антитромботических препаратов, начиная с теперь уже классического WOEST, в котором устранение аспирина из комбинации варфарин + клопидогрел + аспирин сопровождалось уменьшением числа кровотечений без отрицательного влияния на частоту ишемических инсультов. Подробнее разбираются исследования, в которых признаваемая стандартной комбинация варфарин + ингибитор P2Y₁₂ + аспирин сравнивалась с терапией, где в качестве антикоагулянта применялись Не антагонисты витамина К Оральные АнтиКоагулянты (НОАК) – ривароксабан (PIONEER AF-PCI) или дабигатран (RE-DUAL PCI) (оба были довольно подробно разобраны в «Атеротромбозе») [1, 2]. Характеристика первого из них, рассматриваемого обычно как демонстрация преимущества ривароксабана в отношении предупреждения кровотечений, содержит существенные критические замечания, характеристика второго – практически нет.

В разделе «Действия при кровотечениях» автор привлекает внимание к началу внедрения в клиническую практику идаруцизумаба – препарата, обращающего (нейтрализующего) антикоагулянтный эффект дабигатрана, уже разрешенного для применения (зарегистрированного) «во многих странах мира и проходящего процесс государственной регистрации в Российской Федерации». Эта информация сопровождается чрезвычайно оптимистическим заявлением, что идаруцизумаб «в ближайшее время станет доступен для использования в практике» (если автор имел в виду российскую практику).

Следует добавить, что изменилось отношение регуляторных органов (в частности, FDA (Агентства по пищевым продуктам и лекарствам США)) к андексанету – агенту, обладающему антикоагулянтный эффект прямых ингибиторов фактора Ха. Стимулом к изменению послужили доложенные на научной сессии Американской коллегии кардиологов в марте этого года промежуточные результаты исследования ANNEXA-4 [3, 4]. Область потенциального применения препарата – пациенты, принимающие ривароксабан, аписксабан, эдоксабан, т.е. она, несомненно, шире, чем область применения идаруцизумаба.

3 мая этого года FDA одобрило андексанет (Andexxa) для применения у принимающих аписксабан и ривароксабан с обязательным продолжением дальнейшего клинического изучения и с внесением во вкладыш-инструкцию предупреждения о сопряженном риске тромбозов, ишемических событий, остановки сердца и внезапной смерти [5, 6].

К особенностям представляемой статьи следует отнести то, что в ней в разном виде представлены положения свежего «Практического руководства по использованию оральных антикоагулянтов не антагонистов витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий» Европейской ассоциации нарушений ритма сердца (European Heart Rhythm Association) [7]. Этот документ содержит основанные на суммировании современных данных ответы на множество вопросов, касающихся заявленной в его названии тематики. Он в очередной раз заставляет сожалеть о сравнительно незначительном распространении английского языка среди врачей-практиков. В результате очень многие опираются в своей работе на трактовки экспертов-посредников, иногда избирательно доносящих содержащуюся в полезных документах информацию.

1. Новикова Н.А., Шилова А.С. Особенности назначения тройной антитромботической

- терапии с применением ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий. Атеротромбоз, 2017, 1: 114–121.
2. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Новые перспективы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий: возможности дабигатрана. Атеротромбоз, 2017, 2: 21–31.
 3. Connolly S et al. Interim report on the ANNEXA-4 study: Andexanet for reversal of anticoagulation in factor Xa – associated acute major bleeding. American College of Cardiology 2018 annual scientific session. Abstract 409–14. Presented March 12, 2018.
 4. Busko M. ANNEXA-4: Factor Xa Antidote Continues to Show Promise. www.medcape.com, Mar 21, 2018.
 5. Approval Letter – ANDEXXA www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm606693.pdf.
 6. Package Insert – ANDEXXA www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm606687.pdf.
 7. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J, 2018, 39: 1330–1393.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА. ЛЕКЦИЯ

Представляемая статья написана в духе опубликованного в № 2 за 2016 г. заявления некоей группы «экспертного совета» «Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной

на доказательствах» [1]. В комментарии к заявлению этого «экспертного совета» было высказано предположение, что оно – реакция на наблюдательное исследование D.J. Graham и соавт., в котором сравнивались эффективность и безопасность дабигатрана и ривароксабана у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях реальной повседневной практики [2]. Об этом напоминает, т.к. ниже будет затронут вопрос о восприятии результатов наблюдательных исследований экспертными сообществами на примере другого, близкого по многим характеристикам.

В представляемой статье дана характеристика проспективных рандомизированных клинических исследований (ПРКИ) с описанием их ограничений и с констатацией фактов, что, с одной стороны, их результаты обладают «наибольшей степенью убедительности», с другой, что «проведение подобных исследований для всех категорий больных и ситуаций, с которыми сталкиваются врачи, невозможно». Соответственно, ответы ищут в так называемых «наблюдательных исследованиях», которые могут быть проспективными, ретроспективными, охватывающими большие массивы данных, отбираемых с использованием различных методов регистрации. Однако все они обладают недостатками (четко сформулированными автором), которые в конечном счете, «как правило», не позволяют «понять, за счет чего выявляется та или иная частота неблагоприятных исходов и насколько это обусловлено интересующими нас вмешательствами, а не какими-то иными, не очевидными обстоятельствами». Соответственно, это свойство ставит «под сомнение надежность любых сопоставлений эффективности и безопасности препаратов вне специально спланированных проспективных рандомизированных исследований».

Это заключение автора перекликается с высказыванием известного специалиста по кардиологическим клиническим исследованиям M.L. O'Donoghue: «Почему создается впечатление, что когда результаты наблюдательного (обсервационного) исследования соответствуют тому, что мы хотим услышать, люди охотнее принимают эти данные (и наоборот)?» [3]. Если первая цитата означает, что результаты любого относимого к «наблюдательным» исследования при их несоответствии ожидаемым, полученным в проспективных рандомизированных исследованиях, могут быть подвергнуты сомнению, признаны ненадежными, то вторая подразумевает, что не принят будет результат, отличный от того, который «люди» хотели бы получить.

Заканчивается статья общепринятой фразой: «...несовпадение данных проспективного контролируемого изучения и результатов анализа повседневной врачебной практики ... должно рассматриваться ... как повод задуматься о проверке возникших гипотез в рамках проспективного контролируемого изучения». Именно задуматься, но не больше. Особенно, если речь идет о каком-либо сравнении оральных антикоагулянтов, не антагонистов витамина К (вероятность этого достаточно велика, учитывая профиль «Атеротромбоза»), где соответствующее изучение по многим причинам нереально.

В то же время следует отметить, что крупные наблюдательные исследования в этой конкретной области с анализом «повседневной практики» продолжают и дают результаты, не совсем благоприятные для ривароксабана. Так, на научной сессии Американской коллегии кардиологов 2018 г. доложены результаты исследования ARISTOPHANES

[4]. Его план, результаты и их обсуждение во многом являются иллюстрацией положений представляемой статьи.

Исследование осуществлено с целью «сравнения частоты инсультов/системных эмболий, крупных кровотечений, а также суммарного клинического исхода (суммы инсультов/эмболий и больших кровотечений) среди большого числа пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различных прямых оральных антикоагулянтах (ПОАК или DOAC). Для отбора материала использованы огромные базы данных системы Medicare и 4-х коммерческих баз запросов на оплату медицинских услуг (claims). Из упомянутых баз данных были отобраны сведения о 162 707 пациентах, у которых можно было проследить возникновение указанных выше событий на протяжении 6 мес. С использованием propensity score* из этих пациентов созданы сопоставимые по исходным характеристикам пары для сравнения эффективности и безопасности 3-х препаратов следующего объема: апиксабан (n = 27 096) – дабигатран (n=27 096), апиксабан (n = 62 619) – ривароксабан (n = 62 619), дабигатран (n = 27 538) – ривароксабан (n = 27 538). Результат: апиксабан ассоциирован с меньшим риском всех изучавшихся событий по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном, дабигатран ассоциирован с меньшим риском больших кровотечений и лучшим суммарным клиническим исходом по сравнению с ривароксабаном [4]. Такой результат во многом соответствовал ранее проведенным непрямым сравнениям, особенно в отношении преимуществ апиксабана, не противоречил результатам основных исходных РКИ ПОАК, что явилось основным аргументом

*Propensity score – показатель, оценивающий вероятность того, что определенное лекарство будет прописано (или вмешательство применено) на основании клинических характеристик пациента и действующих и общепринятых показаний (по Nicholas J, Gulliford MC. Br J Gen Pract. 2008; 58: 687).

в пользу его достоверности. В довольно подробных комментариях к изложению данных ARISTOPHANES на сайте tctmd.com к исследованию отнесены практически все критические замечания к ретроспективным наблюдательным исследованиям из представляемой публикации в «Атеротромбозе» [5]. Докладчик результатов ARISTOPHANES сам отметил его ограничения и включил в заключение доклада пункт, что «требуются рандомизированные контролируемые испытания (trials) для подтверждения его результатов». Комментатор TCTMD д-р S. Al-Khatib, поддержав это положение, заявила, что «сомневается, что такие исследования когда-нибудь будут выполнены» [5]. Это пример того, что несмотря на сравнительно неблагоприятный результат в отношении ривароксабана, самого популярного препарата группы, наличие всех критикуемых особенностей и ограничений, наблюдательное исследование признается экспертами надежным и правдоподобным («credible and believable»), т.е., очевидно, результат не противоречил предыдущим исследованиям, не очень противоречил исходным РКИ или чтобы для незначительного противоречия исходным РКИ можно было бы легко найти объяснение. Так, отмечено, что большие базы данных не включают информацию о том, принимают ли пациенты ривароксабан так, как рекомендовано – во время еды. И что в любом случае пациенты предпочитают принимать лекарство 1 раз в день. ARISTOPHANES было спонсировано производителями апиксабана, но это никак не комментировалось [4]. Исследование D.J. Graham и соавт. [2] вышеуказанным характеристикам не отвечало, было выполнено в рамках проекта SafeRx и финансировалось из бюджета правительственных агентств.

Упомянутое ранее положение представляемой статьи «проведение подобных

исследований (т.е. ПРКИ) для всех категорий больных и ситуаций, с которыми сталкиваются врачи, невозможно», бесспорно. Поэтому довольно давно предпринимаются усилия к разработке планов новых типов исследований, модифицированию классического типа ПРКИ, осуществляются разной успешности попытки использования предлагаемых методов нахождения ответов на актуальные запросы практики. Растущая полнота информации в различных базах данных, отражение в них сведений о течении заболеваний, совершенствование методов анализа накапливаемого в базах материала, несомненно, приведут и к совершенствованию исследований типа наблюдательных. Но углубление в эту проблему уже выходит за рамки настоящего комментария.

1. Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов С.А. и соавт. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. Атеротромбоз, 2016, 2: 61–64.
2. Graham DJ et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 1662–167.
3. O'Donoghue ML. PURE confusion: observational data can't tell us what to eat. www.medscape.com. Oct 11, 2017.
4. Deitelzweig S et al. Comparison of effectiveness, safety, and the net clinical outcome between different direct oral anticoagulants in 162,707 non-valvular atrial fibrillation patients treated in US clinical practice. *J Amer Coll Cardiol*, 2018, 71 (11): A275.
5. Neale T. Apixaban has edge over other NOACs in large, real-world analysis. www.tctmd.com/news/. March 12, 2018.

ПРАСУГРЕЛ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Прасугрел в современных руководствах занимает важное место как антитромбоцитарный агент, рекомендуемый для применения в связи с чрескожными коронарными вмешательствами при ОКС. В предыдущем номере «Атеротромбоза» ему уже была посвящена довольно подробная публикация. Проведенное крупное рандомизированное сравнительное исследование TRITON позволило определить характеристики пациентов, у которых целесообразно предпочесть прасугрел клопидогрелу. Круг соответствующих этим характеристикам пациентов оказался довольно ограниченным (см. тексты статей). Настоящая статья отличается разбором данных, позволяющих сравнить эффективность и безопасность прасугрела и тикагрелора, показания к применению которого все же несколько шире. Автор на основании этого разбора заключил, что прасугрел «как минимум не уступает тикагрелору ни по эффективности, ни по безопасности». При интерпретации этой части публикации читателю целесообразно обратиться к предшествующей статье этого номера «Рандомизированные клинические исследования и анализ повседневной клинической практики: что это значит для клинициста» (и к соответствующему комментарию).

О ВОЗМОЖНОСТЯХ ОСЛАБЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ

Резолюция – проявление сформировавшейся в последнее время тенденции «узаконить» давно практикуемую «деэскалацию» антитромбоцитарной терапии, а попросту переход с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел (сюда не относится переход с оригинального клопидогрела на его дженерики, т.к., наверное, это все же необязательно деэскалация). Проблема уже освещена в № 2 «Атеротромбоза» за 2017 г., где, в частности, были представлены алгоритмы переключения с одного ингибитора P2Y₁₂ рецепторов на другой из обновления 2017 г. руководства Европейского кардиологического общества (ЕКО) по двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при коронарной болезни сердца [1].

Резолюция – своеобразное резюме упоминаемого в ее тексте обновления руководства ЕКО по ДАТТ и того, что авторы охарактеризовали как «соглашение экспертов из Европы и США, в котором ... анализируются ... практические подходы к смене блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов». Последнее упоминается без соответствующей ссылки, поэтому она приводится здесь [2]. В нем уже учтены результаты TOPIC и TROPICAL-ACS (ссылка на публикацию последнего также приводится здесь, т.к. ссылка в тексте резолюции – только на описание дизайна исследования) [3], содержится и много информации, непосредственно не относящейся к теме резолюции (например, об эскалации антитромбоцитарной терапии). Резолюция, безусловно, проще, конкретнее и доступнее сложных англоязычных документов, на которых она основана. Хотя, конечно, требующее определенных усилий их самостоятельное изучение окажется полезным (см. комментарий к Стратегии минимизации рисков кровотечений).

1. Панченко Е.П. Изменились ли наши представления о необходимости клопидогрела в лечении кардиологических

- больных с появлением более мощных антиагрегантов? Атеротромбоз, 2017, 2: 32–42.
2. Angiolillo DJ et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor – Inhibiting Therapies. *Circulation*, 2017, 136: 1955–1975.
 3. Sibbing D et al. TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017, 390: 1747–1741.

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Представлен анализ результатов генетического обследования женщин, осуществленного в лаборатории молекулярной генетики Читинской государственной медицинской академии и направленного на выявление полиморфизмов генов, обычно ассоциируемых с наличием тромбофилии. К искомым относились полиморфизмы генов «факторов системы гемостаза ...», а также системы фолатного цикла» (см. текст). Локализация лаборатории важна, т.к. автор претендует на оценку «распространенности полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток с осложнениями репродуктивного здоровья, проживающих в Забайкальском крае».

Объем исследования довольно большой – 1800 «жительниц Читы и Забайкальского края». Состояние, в связи с которым они были обследованы, обозначено как «нарушение репродуктивного здоровья»: «невынашивание беременности (80%) и бесплодие (20%)», т.е. контингент обследованных был однородным только по общему, довольно широкому

определению. Отсутствие более или менее подробной клинической характеристики, описания критериев для направления на генетическое обследование делает практически невозможной оценку того, насколько обследованная группа репрезентативна по отношению к имеющим «нарушения репродуктивного здоровья» в регионе, в котором расположена лаборатория. Поэтому речь может идти только о частоте выявления искомым полиморфизмов в конкретной группе обследованных пациентов с «нарушениями репродуктивного здоровья». Однако, несомненно, содержащиеся в статье данные могут представлять определенный интерес для специалистов в соответствующей области.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР ПАЦИЕНТА С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И СУБМАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Поучительное описание пациента с тромбоэмболией легочной артерии из классического источника и характерной клинической картиной, госпитализированного в квалифицированное и хорошо оборудованное специализированное медицинское учреждение. При комментировании выбранного обследования, оценки тяжести состояния больного и проведенного лечения привлечены положения современных рекомендаций. Подробно разобрано обоснование последующей антикоагулянтной терапии. Настороженность в отношении выявления сравнительно редких факторов, предрасполагающих к возникновению венозных тромбоэмболических осложнений, обусловила интерпретацию некоторых данных анамнеза, результатов клинического разбора как основание подозревать наличие антифосфолипидного синдрома и включить в публикацию изложение его диагностических критериев.

ПОЛНЫЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ДЕБРАНЧИНГ У БОЛЬНОГО С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМОЙ АОРТЫ И ОККЛЮЗИЕЙ ВСЕХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ

Клинический пример успешного лечения распространенного атеросклеротического поражения аорты (преимущественно брюшной). Кроме того, у пациента отмечены признаки выраженного коронарного атеросклероза: существенные, хотя формально и гемодинамически незначимые, стенозы в правой и огибающей коронарных артериях. Статья содержит обоснование выбора типа и описание технических деталей сложного оперативного вмешательства, безусловно, производящих впечатление на кардиолога общего профиля или интерниста. Но последних не могут не интересовать возможные факторы, способствовавшие развитию и прогрессированию такого обширного атеросклеротического процесса в относительно молодом возрасте (между 50 и 57 годами). Атеросклеротические изменения крупных артерий брюшной полости (окклюзия чревного ствола, стенозы верхней брыжеечной и левой почечных артерий), расширение брюшного отдела аорты были обнаружены в 2012 г. Вскоре были стентированы верхняя брыжеечная и левая почечная артерии. Однако через 4 года выявлены окклюдированный тромбоз стента чревного ствола, рестеноз стента левой почечной артерии и стеноз правой почечной артерии 90%. К сожалению, в описании не упоминается лечение пациента ни до, ни после выполненных вмешательств. Читатель, несомненно, оценит положительный ближайший эффект проведенной авторами операции с быстрой активизацией пациента. Но, к сожалению, они воздержались от изложения стратегии дальнейшей вторичной профилактики и обсуждения показаний в данном конкретном

случае к применению тех или иных антитромботических и антиатеросклеротических вмешательств.

КАК СНИЗИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: УРОКИ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Фактически очередное (в отличие от предшествовавших – более подробное) представление испытания Re-Dual PCI. По сложившейся схеме изложения на тему о том, «как снизить риск кровотечения при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий» она начинается с WOEST, продолжается PIONEER AF-PCI, за которым следует Re-Dual PCI. Отличие от стандарта – включение ISAR-TRIPLE. Но это исследование практически ничего не добавляет к раскрытию темы, подтверждая правильность стандартного порядка ее изложения [2]. Надо сказать, что в уже прокомментированной статье на, в общем-то, ту же тему («Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных мерцательной аритмией ...») эти сведения представлены значительно короче и исчерпывающе [2]. Кроме того, как было отмечено, она опирается на более свежий и чрезвычайно информативный документ [3].

1. Piccini JP, Jones WS. Triple Therapy for Atrial Fibrillation after PCI. *N Engl J Med*, 2017, 377, 16 nejm.org October 19, 2017.
2. Затейщиков Д.А. Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных мерцательной аритмией, получающих комбинированную антитромботическую терапию после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*, 2018, 1: 33-42

3. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018, 39: 1330–1393.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И УРОВЕНЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН (ПЯТИЛЕТНЕЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Варфарин способен оказывать отрицательное влияние на функцию почек, в т.ч. и вызывать ее острое ухудшение. Острая нефропатия, выражающаяся в быстром необъяснимом повышении уровня креатинина сыворотки и ускоренном прогрессировании хронического заболевания почек (ХЗП), была первоначально описана у пациентов, имеющих ХЗП и вынужденных принимать варфарин. Было отмечено, что появление описанных признаков ассоциировалось с острым повышением величины международного нормализованного отношения («чрезмерной варфаринизацией» [1]). С помощью биопсии почек у этих пациентов был даже установлен морфологический субстрат нефропатии – закупорка канальцев почек цилиндрами эритроцитов [2]. Позже было установлено, что признаки нефропатии могут отмечаться, и довольно часто (у 16–17% на протяжении 5 лет), у принимающих варфарин пациентов без исходного ХЗП. В классическом исследовании S. Brodsky и соавт. (2011) [3] варфарин-индуцированная нефропатия определялась как повышение уровня креатинина сыворотки более чем на 0,3 мг/дл в пределах 1 нед. после получения значения МНО, превышавшего 3,0 у пациента, принимающего варфарин и не имеющего клинических признаков кровотечения. Риск возникновения такой нефропатии увеличивался с возрастом,

при наличии гипертонии, диабета и вообще сердечно-сосудистого заболевания.

Задача проведенного исследования заключалась в определении частоты и ассоциированных факторов не острой нефропатии, а быстрой потери почечной функции (БППФ) на протяжении 5 лет в выборке из числа пациентов – участников осуществляемой программы длительного наблюдения за принимающими варфарин. Согласно авторам, БППФ определялась «в соответствии с рекомендациями диабетической ассоциации». Однако в приведенной подтверждающей ссылке эти критерии, использованные в конкретной работе, преподносились в ней как «клинически значимое изменение клиренса креатинина» без указаний на какие-либо рекомендации.

Результатом исследования стало установление довольно высокой частоты БППФ (26,7%) и ее предикторов, которыми оказались: максимальное МНО $\geq 3,97$, наличие ИБС, диабетическая нефропатия, количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$. Согласно авторам статьи, этот результат (так же, как и «все исследования») подтверждает «значимость достижения и удержания МНО в пределах целевого диапазона, избегая развития чрезмерной гипокоагуляции».

1. An JN, Ahn SY, Yoon C-H et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS ONE*, 2013, 8 (4): e57661.
2. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 1121–1126.
3. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*, 2011, 80: 181–189.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ABCB1 И CES1 НА УРОВНИ РАВНОВЕСНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Достоинством Не витамин К ингибиторов Оральных АнтиКоагулянтов (НОАК) (корявая формулировка – подгонка под привычный русскоязычный акроним), в т.ч. дабигатрана, считается отсутствие потребности в контроле коагулологического эффекта терапии. С другой стороны, отсутствие контроля могло стимулировать интерес к возможности прогнозирования возникновения кровотечений (кроме слежения за функцией почек) или недостаточного профилактического эффекта. Однако считалось, что нет потребности в каком-то предварительном генотипировании (в отличие от того, что длительное время считалось целесообразным при терапии варфарином). Кроме того, не было известно, какие особенности генома могли быть связаны со все же относительно редкими осложнениями терапии НОАК. В 2013 г. были опубликованы данные общегеномного исследования ассоциаций генетических вариантов и концентрации активного метаболита дабигатрана на участниках его исходного сравнения с варфарином RE-LY. Особенностью такого типа исследований является то, что поиск ассоциаций осуществляется без какой-либо предварительной гипотезы. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП или SNP) гена карбоксиэстеразы 1 (*CES-1*) и *ABCB-1*, гена, кодирующего гликопротеин-P, оказались ассоциированными с концентрацией активного метаболита дабигатрана в крови: вариант *CES-1* rs224613 – с минимальной (остаточной, trough), варианты *ABCB-1* rs4148738 и *CES-1* SNP rs8192935 – с пиковой. Наличие минорной аллели *CES-1* rs2244613 было сопряжено с меньшим риском кровотечений,

что отражало более сильную ассоциацию с кровотечениями остаточной концентрации по сравнению с пиковой [1]. Варианты, ассоциированные с пиковой концентрацией, с риском кровотечений или ишемических событий связаны не были. Следует напомнить, что участники этого исследования принимали дабигатран в дозах 150 или 110 мг 2 р/сут и для определения остаточной концентрации дабигатрана использовались пробы крови, взятые в пределах 10–16 ч после приема предшествующей дозы [1].

Авторы представляемой статьи у 30 пациентов после операции эндопротезирования коленного сустава, получавших дабигатран (220 мг/сут) для профилактики венозных тромбоземболических осложнений, осуществили генотипирование по полиморфизму генов *ABCB1* и *CES1* с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определили пиковую и остаточную концентрации дабигатрана методом жидкостной хроматографии. Особенностью применения дабигатрана после эндопротезирования коленного и бедренного суставов является прием 1 р/сут. Авторы пишут: «Результаты нашего исследования (очевидно, того, которое представлено в этой статье) свидетельствуют, что остаточная концентрация дабигатрана через 24 ч после приема препарата у всех ортопедических пациентов – ниже порогового определения, таким образом, нами не проводилась [заявленная] оценка влияния генетических полиморфизмов на остаточную концентрацию дабигатрана». Тот факт, что остаточная концентрация во всех случаях была ниже порогового определения (порога определения примененным методом?) констатируется, но никак не обсуждается.

В результате работы, выполненной на небольшом числе пациентов, обнаружены ассоциации определенных генотипов из числа изучавшихся с более высокой пиковой концентрацией

дабигатрана (формально недостоверная у одного и достоверная у другого, но в еще меньшей подгруппе пациентов). Более тесные ассоциации с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана обнаружены «при анализе комбинации гаплотипов» изучавшихся полиморфизмов. Интерпретация полученных результатов приводится в статье. При собственной следует учитывать, что в одном из предшествовавших исследований (крупнейшем) клиническое значение (связь с кровотечениями) имел вариант, ассоциированный с остаточной (trough) концентрацией активного метаболита дабигатрана, что согласовывалось с более сильной ассоциацией с кровотечениями остаточной концентрации по сравнению с пиковой [1]. В другом, правда не сопоставимом с первым по масштабам и значимости, с принципиально другим дизайном, не было обнаружено ассоциаций изучавшихся вариантов *ABCBI* и *CES1* с изменениями пиковой концентрацией дабигатрана, но один из вариантов *CES-1* «влият» на его остаточную (trough) концентрацию [2].

1. Pare G, Eriksson N, Lehr T et al. Genetic Determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*, 2013, 127: 1404–1412.
2. Dimatteo C, D'Andrea G, Gennaro Vecchione G et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*, 2016, 144: 1–5.

ПРИМЕНЕНИЕ ПИТАВАСТАТИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ВЫСОКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ РИСКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Свойства питавастатина и вопросы его клинического применения у некоторых категорий пациентов были прокомментированы в № 2 за 2016 г. Как отмечалось ранее, в отличие от других статинов «за ним не стоит успешного испытания влияния на клинические исходы».

Некоторые характеристики влияния препарата на спектр липопротеинов дают основание предполагать избирательную предпочтительность его использования у пациентов с сахарным диабетом (СД) или с повышенным риском его развития. В комментируемой статье описание случая сопровождается обзором сведений о его эффектах при СД и метаболическом синдроме. Цитированные исследования не были крупными, в некоторые содержали только относительно небольшие подгруппы пациентов с СД. Основные исследования выполнялись в Японии. Статины – препараты сравнения использовались в невысоких дозах. Исследовалось преимущественно влияние на лабораторные показатели, а не на возникновение каких-либо клинических событий. На основании приведенного клинического примера нельзя однозначно заключить, что происходившие положительные изменения были обусловлены именно питавастатином, а не всем комплексом проводимого лечения. Суммированный в статье материал, безусловно, представляет интерес для врачей, затрудняющихся в определении ситуаций, в которых следовало бы использовать питавастатин, тем более что в подробной инструкции-вкладыше отсутствует СД или дислипидемия конкретно у пациентов с СД как показание к применению этого препарата. В общем, категоричность заключительной фразы публикации «Всё вышеизложенное позволяет рассматривать питавастатин в качестве препарата выбора у больных с СД и высоким сердечно-сосудистым риском» является дискутабельной.

Вероятно, можно считать более приемлемой следующую формулировку – вывод из специально посвященного этой проблеме обзора [1] «Питавастатин обеспечивает стойкое повышение уровня ХС ЛВП, что может сопровождаться нейтральным или позитивным влиянием на метаболизм глюкозы; он, возможно,

не увеличивает риск возникновения диабета; может оказывать позитивное влияние на функцию почек и выделение альбумина с мочой, при его применении низок риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий. Поэтому, вероятно, применение питавастатина следует предпочтительно обсуждать (рассматривать) при лечении дислипидемии у пациентов с диабетом или риском его развития». Можно также посоветовать читателю самостоятельно ознакомиться со статьей «Питавастатин и метаболизм

карбогидратов: каковы данные (каково обоснование)?» [2].

1. Barrios V, Escobar C. Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol*, 2016, 12: 449–466.
2. Filippatos TD, Elisaf MS. Pitavastatin and carbohydrate metabolism: what is the evidence? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016, 9: 955–960.



ПРИМЕЧАНИЕ РЕДАКЦИИ к статье Т. В. Вавиловой «Как построить программу лабораторного обследования больного с нарушениями в свертывании крови», опубликованной в журнале «Атеротромбоз» № 2, 2017, стр. 95–108.

«Формулу МНО лучше приводить в оригинальном виде – $MNO = (ПВ \text{ плазмы пациента} / \text{среднее нормальное ПВ})^{MNC}$. Замена среднего нормального ПВ на «ПВ нормальной плазмы» может быть одной из причин ошибки в определении МНО (Атеротромбоз 2015, 2: 108, Лаборатория 2017, 1: 26)»

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАР ОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

**ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ**

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.asurgery.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г.*

На момент проведения совета экспертов опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 5,0 мг 2 р/сут, ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или монотерапии АСК для профилактики инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) COMPASS [1], а также анализы в подгруппах этого исследования [2, 3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти приблизительно 17,7 млн людей в мире в год [4]. ИБС – наиболее частое ССЗ, оно стало причиной 8,8 млн смертей в 2015 г. ЗПА также чаще всего являются следствием системного атеросклеротического процесса; по современным оценкам, в мире ЗПА страдают приблизительно 202 млн человек [5].

Для профилактики атеротромботических осложнений современные европейские клинические руководства рекомендуют низкие дозы АСК (или клопидогрел в случае ее непереносимости) у пациентов со стабильным течением ИБС и клопидогрел при наличии клинических проявлений ЗПА [6, 7].

Тем не менее частота развития осложнений, включая ИМ, инсульт и смерть, остается высокой, несмотря на ведение больных в соответствии с клиническими рекомендациями.

ЦЕЛЬ И ХОД ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS

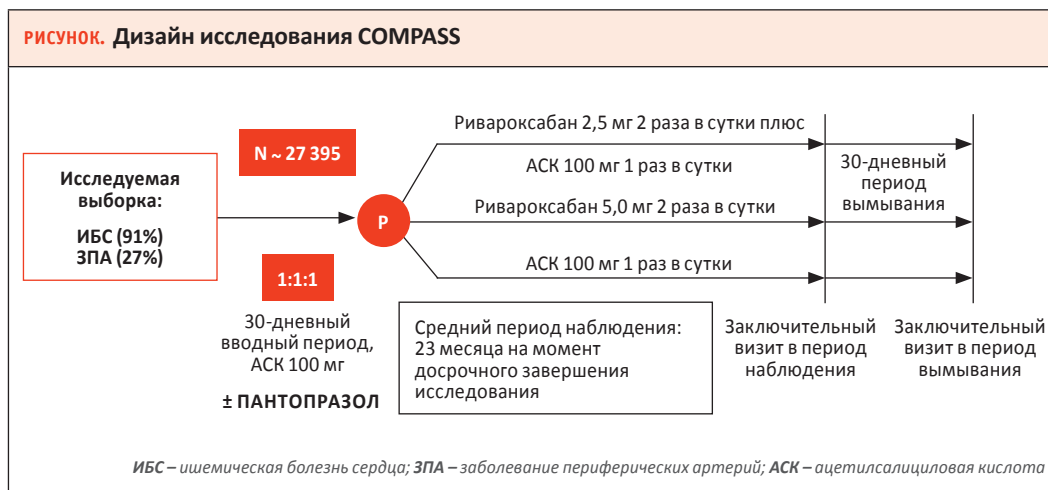
В проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы включали пациентов с ИБС и/или ЗПА, получавших в течение 30 дней до рандомизации АСК в дозе 100 мг 1 р/сут [1]. Пациенты, не получавшие к моменту включения в исследование ингибиторы протонного насоса, были также рандомизированы в группы приема пантопразола или плацебо (*рис.*).

Комбинированная первичная конечная точка включала ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть (клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения). Вторичные конечные точки включали комбинированную конечную точку, состоящую из смертельных исходов, связанных с ИБС, случаев ИМ, ишемического инсульта или острой ишемии конечностей; случаев ИМ, ишемического инсульта, сердечно-сосудистую смерть или острую ишемию конечности; а также общую смертность.

Первичной конечной точкой безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): смертельное кровотечение

*Состав совета экспертов

Москва: Карпов Ю.А. (председатель), Аверков О.В., Андреев Д.А., Васюк Ю. А., Комаров А.Л., Марцевич С.Ю., Панченко Е.П., Сапелкин С.В., Явелов И.С. Санкт-Петербург: Панов А.В. Казань: Галявич А.С., Хасанов Н.Р. Кемерово: Барбараш О.Л., Самара: Дупляков Д.В. Тюмень: Шалаев С.В.



и (или) клинически выраженное кровотечение в критическую область или орган, включая внутричерепное кровотечение, спинной мозг, глаза, ретроперитонеальное пространство, суставы, перикард или мышцы с развитием компартмент-синдрома, кровотечение в область хирургического вмешательства, требующее проведения повторной операции, и (или) кровотечение, требующее госпитализации.

Пациенты были включены в 602 центрах из 33 стран. Национальным координатором исследования COMPASS в России являлась профессор Н.В. Погосова (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России); всего включены 682 пациента в 15 центрах.

Больных со стабильным течением ИБС или ЗПА (n = 27 395) рандомизировали в 3 группы лечения: ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к приему АСК 100 мг 1 р/сут; ривароксабан в дозе 5 мг 2 р/сут; АСК в дозе 100 мг 1 р/сут. Почти все рандомизированные пациенты прошли заключительный визит периода наблюдения, выбыли из наблюдения менее 1% больных.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS

Исследование по оценке эффективности применения антитромботических препаратов было прекращено досрочно – приблизительно за 1 год до запланированного срока в связи с выявлением статистически значимого различия по частоте событий первичной конечной точки эффективности в пользу комбинации ривароксабана с АСК.

Средний возраст участников на момент включения в исследование составил 68,2 года. Гиполипидемические препараты использовались у 89,8% пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов – у 71,2%. Среднее систолическое артериальное давление (АД) составляло 136 мм рт. ст., среднее диастолическое АД – 78 мм рт. ст., средний уровень общего холестерина – 4,2 ммоль/л. У 90,6% участников исследования отмечалось наличие ИБС, у 27,3% – ЗПА.

Средняя длительность наблюдения за пациентами составила 23 мес. (максимальная длительность – 47 мес.).

Первичная конечная точка, характеризующая эффективность. События

первичной конечной точки, характеризующей эффективность, включавшие сердечно-сосудистую смерть, инсульт или ИМ, имелись у 379 (4,1%) пациентов группы ривароксабана в комбинации с АСК, у 448 (4,9%) пациентов группы монотерапии ривароксабаном и у 496 (5,4%) пациентов группы монотерапии АСК. При сравнении групп ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 р/сут) в комбинации с АСК и монотерапии АСК отношение рисков (ОР) первичной конечной точки составило 0,76 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$). При сравнении монотерапии ривароксабаном (в дозе 5 мг 2 р/сут) и монотерапии АСК ОР составило 0,90 (при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; $p = 0,12$).

Вторичные конечные точки. События комбинированной вторичной конечной точки, включавшие ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или смерть в связи с ИБС, в группе ривароксабана в комбинации с АСК встречались у меньшего числа пациентов, чем в группе монотерапии АСК (3,6 и 4,9% соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,63 до 0,83; $p < 0,001$). События вторичной конечной точки, включавшей ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть, также встречались в группе ривароксабана в сочетании с АСК у меньшего числа пациентов, чем в группе монотерапии АСК (4,3 и 5,7% соответственно; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; $p < 0,001$). В группе ривароксабана в сочетании с АСК число смертельных исходов составило 313 (3,4%) по сравнению с 378 (4,1%) в группе монотерапии АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$). Различия по данной конечной точке номинально статистически значимы, поскольку исследование было прекращено примерно за 1 год до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности.

При этом пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимости составляло 0,0025. Стоит отметить, что в предыдущих исследованиях препаратов и режимов современной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза влияния на общую смертность не выявлено.

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требовалась антикоагулянтная терапия, исключались из участия в данном исследовании. Развитие фибрилляции предсердий во время участия в данном исследовании было документировано у 121 (1%) из 8313 пациентов в группе ривароксабана в низкой дозе в комбинации с АСК, у 123 (1%) из 8250 пациентов в группе монотерапии ривароксабаном, а также у 121 (1%) из 8261 пациента в группе монотерапии АСК. Было только 5 (7%) из 74 инсультов в группе низкой дозы ривароксабана в комбинации с АСК, произошедших у больных с фибрилляцией предсердий, развившейся во время исследования, по сравнению с 9 (7%) из 130 инсультов в группе монотерапии АСК и 8 (8%) из 105 инсультов в группе монотерапии ривароксабаном [3].

Крупные кровотечения у пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК отмечались чаще, чем в группе монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответственно; ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$), главным образом, в связи с различием по частоте тех кровотечений, которые приводили к необходимости пребывания в отделении неотложной помощи или к госпитализации [1]. Разница по крупным кровотечениям была в основном обусловлена кровоизлияниями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, в то время как между группами не наблюдалось статистически значимых различий по частоте кровотечений со смертельным

исходом, внутричерепных кровоизлияний или клинически проявляющихся кровотечениях в критически важные органы.

Крупные кровотечения в группе монотерапии ривароксабаном встречались у большего числа пациентов, чем в группе монотерапии АСК (2,8 и 1,9% соответственно; ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,25 до 1,84; $p < 0,001$). Различия по частоте крупных кровотечений обусловлены, в частности, кровотечениями в критически важные органы, сопровождавшимися клиническими проявлениями, и кровотечениями, приводившими к госпитализациям.

Результаты сравнения эффектов терапии ривароксабаном в сочетании с АСК и монотерапии АСК в отношении событий первичной конечной точки и крупных кровотечений оставались неизменными в различных подгруппах, выделенных на основании возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табакокурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия) [1].

Анализ результатов исследования в подгруппах у пациентов с ИБС [3] продемонстрировал, что применение комбинированной терапии низкой («сосудистой») дозой ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) и АСК 100 мг 1 р/сут позволило снизить частоту событий первичной конечной точки эффективности как у пациентов, ранее перенесших ИМ (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,63 до 0,88), так и у пациентов без ИМ в анамнезе (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,58 до 0,98; $p = 0,91$ для оценки взаимодействия). У пациентов, ведение которых соответствовало всем стратегиям вторичной профилактики (некурящие пациенты, получавшие β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

и гиполипидемические препараты), польза в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК была сопоставима с пользой среди пациентов, у которых эти требования не соблюдались. Ретроспективный анализ в группе пациентов с более стабильной клинической симптоматикой, что определялось как отсутствие ИМ или процедуры реваскуляризации в течение 2 лет до включения ($n = 18\,207$), продемонстрировал, что польза, которую приносило добавление ривароксабана к АСК у этих пациентов, была сопоставима с пользой для пациентов, перенесших ИМ в предшествующие 2 года.

В анализ в подгруппе пациентов с ЗПА в исследовании COMPASS [2] включали лиц, перенесших реваскуляризацию артерий нижних конечностей или ампутацию конечности, связанную с артериальной недостаточностью. В анализ также входили больные с симптомами перемежающейся хромоты в сочетании с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) менее 0,9 или подтвержденным инструментальными методами стенозом $\geq 50\%$ просвета периферической артерии. Пациентов с поражением каротидного бассейна включали на основании предшествующей реваскуляризации сонной артерии или наличия бессимптомного стеноза $\geq 50\%$. В подгруппе ЗПА преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК были сопоставимы с общими результатами исследования ($p = 0,61$ для оценки взаимодействия) в отношении событий, входивших в понятие первичной конечной точки по показателю эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,90). Более того, на фоне комбинированной терапии было достигнуто статистически значимое снижение частоты возникновения случаев острой артериальной недостаточности (ОР 0,56

при 95% ДИ от 0,32 до 0,99; $p = 0,042$) и случаев больших ампутаций (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,11 до 0,80; $p = 0,011$) по сравнению с монотерапией АСК соответственно.

«Чистая клиническая выгода». Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», учитывавший такие события, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, а также клинически проявляющиеся кровотечения в жизненно важные органы, в группе ривароксабана в комбинации с АСК был ниже, чем в группе монотерапии АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; $p < 0,001$) [1]. Риск событий, вошедших в определение «чистой клинической выгоды», в группах монотерапии ривароксабаном и АСК существенно не различался.

Эксперты, обсудив результаты исследования COMPASS, пришли к следующему заключению:

1. Комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут и АСК в дозе 100 мг 1 р/сут может быть рассмотрена для всех пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев отказа от включения в исследовании COMPASS. Алгоритм выбора больного для назначения комбинированной терапии прилагается.

В исследование COMPASS включали широкий круг лиц со стабильной ИБС и/или ЗПА. Анализ многочисленных подгрупп показывает, что польза от предложенного подхода распространяется фактически на все категории изученных больных. Тем не менее в условиях повседневной практики представляется целесообразным обратить особое внимание прежде всего на пациентов с подтвержденным мультифокальным атеросклеротическим поражением, симптомами ЗПА (включая стеноз сонных артерий), а также дополнительными факторами,

повышающими риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. Основными специалистами, которыми, как ожидается, будет назначаться комбинированный режим терапии, являются кардиологи, неврологи, сердечно-сосудистые хирурги и, в отдельных ситуациях, терапевты.

3. Обоснованным выглядит более широкое внедрение в практику дополнительного диагностического поиска атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах с использованием доступных методик (измерение ЛПИ, дуплексное сканирование сонных артерий и т. д.), что будет способствовать решению о выборе антитромботической терапии у больных без ИБС, а также выявлению дополнительных аргументов в пользу усиленного антитромботического лечения у пациентов со стабильной ИБС.

4. Назначение комбинированной терапии пациенту со стабильным течением ИБС следует рассмотреть при ближайшей возможности при обсуждении вопросов вторичной профилактики.

5. При использовании комбинированной терапии ривароксабаном и АСК необходима регулярная оценка баланса пользы и риска у каждого больного.

6. Оснований для ограничения длительности применения комбинированной терапии нет. Изменение терапии может быть рассмотрено в случае возникновения нежелательного явления, такого как крупное кровотечение, и в иных ситуациях, когда риск возникновения кровотечений становится неприемлемо высоким.

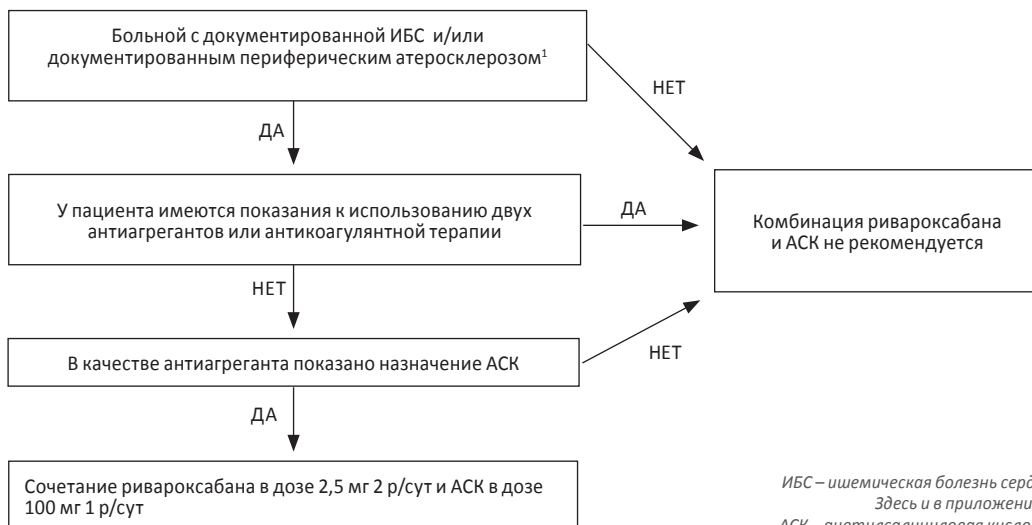
7. Возможность применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК должна быть отражена при ближайшем обновлении клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИБС и/или периферическим атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377 (14): 1319–1330.
2. Anand S, Bosch J, Eikelboom J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Published online November 10, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).
3. Connolly S, Eikelboom J, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Published Online November 10, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3).
4. World Health Organization. Cardiovascular Diseases FactSheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed August 2017.
5. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3 (2): e000651.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949–3003.
7. Aboyans V, Ricco J-B., Bartelink M-L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* (2017) 00, 1–60.

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Алгоритм отбора больных для длительной антитромботической терапии сочетанием ацетилсалициловой кислоты и ривароксана



ИБС – ишемическая болезнь сердца.
Здесь и в приложении 2:
АСК – ацетилсалициловая кислота.


¹Критерии согласно протоколу исследования COMPASS

2. Больные, не подходящие для использования сочетания АСК и ривароксабана²:


- Со СКФ < 15 мл/мин
- С высоким риском кровотечения (тромбоцитопения, ЖКК в прошлом, прием НПВС)
- Нуждающиеся в длительной (лечебной) антикоагуляции (механические клапаны, ФП, лечение и профилактика венозных тромбозов/ТЭЛА)
- С плохим ближайшим прогнозом (онкологическое заболевание III–IV стадии, цирроз печени – класс С по Чайлд – Пью, терминальные стадии ХПН и ХСН, неоперированный инфекционный эндокардит, заболевания соединительной ткани в конечной стадии)
- Геморрагический инсульт в прошлом
- Ишемический инсульт в ближайший месяц
- Тяжелая сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ < 30% или III–IV ФК по NYHA)
- Непереносимость АСК и ривароксабана

²Критерии отказа от включения в исследование COMPASS. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ФП – фибрилляция предсердий; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс.





РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

А.Д. Эрлих

ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана г. Москвы

ФОНДАПАРИНУКС ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST – ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Подавление активности свертывающей системы крови – краеугольный камень в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Медикаменты, которые применяются с этой целью, помогают приостановить тромбообразование в области поврежденной атеросклеротической бляшки и не допустить развития или повторения окклюзии коронарной артерии. При этом антитромботическое воздействие должно быть многосторонним и подавлять как тромбоцитарный, так и тромбиновый механизмы тромбообразования. Уменьшение агрегации тромбоцитов достигается максимально ранним назначением аспирина с тикагрелором, клопидогрелом или прасугрелом (а при необходимости – еще и добавлением блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Для подавления образования тромбина в ранние сроки ОКС используются парентерально вводимые антикоагулянты – нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс. При этом современные клинические руководства по лечению ОКС с подъемом ST рекомендуют использовать НФГ у пациентов, которым выполняется первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), эноксапарин – у пациентов, получающих тромболитис фибринспецифическим агентом, и фондапаринукс – при тромболитисе стрептокиназой [1]. Современные руководства по лечению ОКС без подъемов ST (ОКСбпST) утверждают, что среди других антикоагулянтов следует предпочитать именно фондапаринукс [2]. Он стал использоваться при ОКС позже других антикоагулянтов, в руководствах по ОКСбпST стоит «выше», поэтому заслуживает отдельного обсуждения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST, фондапаринукс натрия.

A.D. Ertikh

N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow

FONDAPARINUX IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION – JUSTIFICATION FOR USING AND REAL CLINICAL PRACTICE

Prevention of activation of blood coagulation is a cornerstone of treatment strategies in patients with acute coronary syndrome (ACS). Medications that are used for this purpose help stop building up of blood clots in the area of damaged atherosclerotic plaque and prevent the development or recurrence of coronary artery occlusion. At the same time, the antithrombotic action should be versatile and prevent both thrombocyte and thrombotic mechanisms of blood clotting. The reduced platelet aggregation is achieved by prescription of aspirin with ticagrelor, clopidogrel or prasugrel as early as possible (and, if necessary, addition of platelet IIb/IIIa receptor blockers). Parenteral anticoagulants – unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (LMWH), fondaparinux are used to prevent the thrombin formation in the early periods of ACS. At the same time, the current clinical guidelines for the treatment of ACS with ST elevation recommend to use UFH in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI), enoxaparin in patients receiving thrombolytic therapy with a fibrin-specific agent, and fondaparinux in streptokinase thrombolytic therapy [1]. The current guidelines for treatment of ACS without ST elevation (ACSwSTe) argue that fondaparinux should be preferred to other anticoagulants [2]. It came into use for the treatment of ACS later than any other anticoagulants, ranks higher in the ACSwSTe guidelines, and, therefore, deserves a separate discussion.

Keywords: acute coronary syndrome without ST segment elevations, fondaparinux sodium.

Фондапаринукс натрия – синтетический препарат, являющийся по своей структуре пентасахаридом, а по механизму действия – ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс примерно в 300 раз усиливает исходную нейтрализацию антитромбином III фактора Ха, что прерывает цепочку коагуляции, образование тромбина и формирование тромбов. После подкожного введения фондапаринукс быстро и полностью всасывается (биодоступность – 100%), при этом его максимальная концентрация в плазме достигается уже через 25 мин. Выводится препарат в основном почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ – 17 ч (у пожилых – 21 ч) [3].

На момент появления первых данных об антикоагулянтной пользе фондапаринукса для предотвращения венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций [4, 5] «золотым стандартом» в лечении пациентов с ОКСбпСТ считался НМГ эноксапарин. Метаанализ клинических исследований у пациентов с ОКСбпСТ показал, что использование эноксапарина связано с уменьшением на 16% смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с таковым при применении НФГ (отношение рисков [ОР] 0,84; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,76–0,92). При этом эноксапарин не уменьшал смертность и на 25% увеличивал риск развития крупного кровотечения (ОР 1,25; 95% ДИ 1,04–1,50), а общая польза (net benefit) эноксапарина была сравнительно схожей с таковой НФГ (ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–1,00) [6]. Таким образом, превосходство НМГ над НФГ при ОКСбпСТ было обусловлено

лишь удобством использования – отсутствием необходимости в длительной инфузии и частом контроле эффективности лечения.

Как было сказано выше, фондапаринукс изначально изучался у хирургических пациентов. В метаанализе 4 крупных рандомизированных исследований (РКИ), включавших более 7,3 тыс. пациентов после большой ортопедической операции, было показано, что фондапаринукс уменьшает число случаев венозного тромбоза и тромбоза эмболии примерно на 50% в сравнении с таковым при применении эноксапарина [7]. В исследованиях с лечением венозных тромбозов, включавших почти 4,5 тыс. пациентов, фондапаринукс оказался не хуже эноксапарина для лечения тромбоза глубоких вен [8] и не хуже НФГ для лечения легочной эмболии [9].

ФОНДАПАРИНУКС ПРИ ОКС. ИССЛЕДОВАНИЕ OASIS-5

Такая антитромботическая активность вызвала интерес к изучению фондапаринукса у пациентов с разными типами ОКС. В нескольких предварительных исследованиях у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, было показано, что доза фондапаринукса 2,5 мг является наиболее приемлемой для изучения в исследовании III фазы [10, 11].

Таким исследованием стало OASIS-5 (The Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes) [12]. Это было рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКСбпСТ. В качестве первичной конечной точки эффективности в исследовании оценивались случаи смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в течение 9 дней наблюдения, а в качестве критерия безопасности – частота больших кровотечений по критериям TIMI. В исследование включались

пациенты в течение 24 ч от начала симптомов ОКСбпСТ. Помимо симптомов ОКС для включения в исследование требовалось наличие как минимум двух из трех дополнительных критериев: возраст 60 и более лет; повышение уровня маркеров некроза миокарда (тропонин или МВ-фракции КФК), изменения ЭКГ, соответствовавшие ишемии миокарда. В исследование не включались пациенты с тяжелой почечной дисфункцией и клиренсом креатинина < 20 мл/мин. Пациенты были рандомизированы к подкожному введению фондапаринукса 2,5 мг 1 р/сут или эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 р/сут. Длительность лечения фондапаринуксом составляла 8 сут (или до выписки из стационара), а эноксапарина – 2–8 сут (или до клинической стабилизации). Всего в исследование были включены 20 078 пациентов из 41 страны.

Частота наступления первичной конечной точки эффективности была 5,8% в группе фондапаринукса и 5,7% в группе эноксапарина (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90–1,13). Таким образом, фондапаринукс оказался не хуже эноксапарина в отношении предотвращения смерти, ИМ и рефрактерной ишемии. Не было также различия между группами в отношении развития вторичной конечной точки – случаев смерти и ИМ. Однако было выявлено, что частота смертельных исходов за 30 дней наблюдения была на 17% ниже среди пациентов, лечившихся фондапаринуксом, по сравнению с теми, у кого использовался эноксапарин, – 2,9% против 3,5% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p=0,02$). Важно отметить, что это различие оставалось достоверным и через 6 мес. от начала ОКС. Кроме того, в группе фондапаринукса была выявлена статистически значимо меньшая частота развития инсультов.

Среди пациентов, которым выполнялось ЧКВ, в группе фондапаринукса была значимо

большей частота тромбирования катетера за 8 дней – 0,9% против 0,4% (ОР 3,59; 95% ДИ 1,64–7,84; $p=0,001$), однако не было различий в частоте смерти, ИМ и инсульта через 30 дней – 7,4% против 7,4% (ОР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,20; $p=0,99$).

Говоря о безопасности фондапаринукса в исследовании OASIS-5, надо отметить, что по сравнению с эноксапарином использование фондапаринукса было связано с достоверно меньшим числом больших кровотечений – 2,2% против 4,1% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61; $p < 0,001$). Частота любых типов кровотечений, включая фатальные, была меньше у пациентов с ОКСбпСТ, лечившихся фондапаринуксом.

В OASIS-5 была продемонстрирована общая клиническая польза (оцененная как частота смертельных исходов, ИМ, инсультов и больших кровотечений) при лечении фондапаринуксом. Через 9 дней и 30 дней общая частота неблагоприятных событий была значимо меньше в группе фондапаринукса по сравнению с таковой в группе эноксапарина – 8,2% против 10,4% (ОР 0,78; $p=0,004$) и 9,5% против 11,8% (ОР 0,80; $p < 0,01$) соответственно.

Важно отметить, что в исследовании OASIS-5 также были подтверждены данные о клинической важности кровотечений у пациентов с ОКС. Независимо от того, какое лечение использовалось, у пациентов с любыми кровотечениями (большими или малыми) чаще, чем у тех, у кого кровотечений не было, случались неблагоприятные события: смерть (13,2% против 2,8%), ИМ (11,9% против 3,6%) или инсульт (3,5% против 0,7%).

Таким образом, можно предполагать, что общая клиническая польза фондапаринукса была достигнута за счет значительно меньшего числа геморрагических осложнений при равной эффективности в отношении предотвращения ишемических осложнений.

ФОНДАПАРИНУКС В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Результаты РКИ, несомненно, являются определяющими, но надо учитывать, что пациенты, которые участвуют в РКИ, отобраны по строгим критериям и порой не могут в полной мере характеризовать тех пациентов, у которых препарат используется в реальной клинической практике.

Для оценки различных аспектов, связанных с назначением фондапаринукса для ежедневного лечения пациентов с ОКС, мы можем использовать данные различных наблюдательных клинических исследований. Одной из наиболее крупных подобных программ было исследование SWEDENHEART – национальный регистр Швеции. В нем участвуют 72 стационара, вносятся данные о неотобранных пациентах. В сравнительный анализ использования фондапаринукса и НМГ (преимущественно эноксапарин) вошли 40 616 пациентов с ИМбпST (медиана возраста – 73 года, женщины – 37%), включенных между 2006 и 2010 г. Результаты свидетельствуют о том, что фондапаринукс на практике использовался реже – он назначался в 36,4% случаев (14 791 пациент), а НМГ – в 63,6% (26 825 пациентов).

При этом регистр SWEDENHEART показал, что использование фондапаринукса было связано с уменьшением частоты смерти за период госпитализации на 25% (2,7% против 4,0%; отношение шансов [ОШ] 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89), смерти через 30 дней – на 17% (4,2% против 5,8%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96), смерти через 180 дней – на 23% (8,3% против 11,8%; ОШ 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86).

Частота больших кровотечений также была значимо меньше у тех пациентов, у которых использовали фондапаринукс: за период госпитализации – на 46% (1,1% против 1,8%; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70), через 30 дней – на 44% (1,4% против 2,1%; ОШ 0,56; 95% ДИ 0,44–0,70), через 180 дней – на 40% (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,50–0,74).

И хотя между теми, у кого использовался фондапаринукс, и теми, кто применял НМГ, не было получено достоверных различий по частоте новых ИМ и инсультов, общая клиническая польза, рассчитанная как уменьшение суммы неблагоприятных событий (большое кровотечение, смерть, ИМ, инсульт), была значимо лучше для фондапаринукса и за 30 дней после ОКС (14,0% против 16,9%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,75–0,90), и за 180 дней (22,7% против 27,5%; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,75–0,88) [13].

Данные об использовании фондапаринукса в реальной клинической практике российских стационаров довольно ограничены, получить их, пожалуй, можно, лишь анализируя результаты серии независимых регистров ОКС «РЕКОРД», проводившихся по инициативе их участников с 2007 по 2015 г. В эти регистры по несколько отличающимся, но схожим схемам включались все последовательно госпитализированные пациенты с ОКС. В регистре «РЕКОРД» (2007–2008 гг.) участвовали 18 стационаров, были включены 796 пациентов (с ОКСбпST – 31%, женщины – 43%). В регистре «РЕКОРД-2» (2009–2011 гг.) в 7 стационарах были включены 1656 пациентов (с ОКСбпST – 44%, женщины – 38%). В регистре «РЕКОРД-3» (2015 г.) в 47 центрах были включены 2370 пациентов (с ОКСбпST – 37%, женщины – 39%). Подробные данные об особенностях организации и основных результатах этих регистров представлены в предыдущих публикациях [14–17]. Частота назначения фондапаринукса в регистрах «РЕКОРД», «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3» среди пациентов с ОКСбпST составляла 0,5%, 8,1% и 11,6% соответственно. И если единичные случаи назначения фондапаринукса в 2007 г. неудивительны, то столь редкое его использование в последующие годы, тем более после того, как он стал считаться предпочтительным парентеральным антикоагулянтом, довольно огорчительно. Хотя надо отметить,

что рост частоты использования фондапаринукса за период между регистрами «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3» был статистически значимым (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,14–1,97).

Говоря о частоте использования тех или иных парентеральных антикоагулянтов, надо отметить одну важную особенность лечения в российских стационарах: по данным регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД-3», НФГ в виде подкожных инъекций получает очень большая доля пациентов с ОКСбпСТ – 31,5%. То есть около 1/3 пациентов лечится парентеральными антикоагулянтами не в соответствии с современными клиническими требованиями. При этом частота назначения НФГ в виде внутривенной инфузии составила 19,6%, эноксапарина – 13,0%, фондапаринукса – 10,2%.

Частота госпитальных смертельных исходов у тех пациентов, которым вводился фондапаринукс, и у тех, у кого применялись другие парентеральные антикоагулянты, была сравнительно одинаковой: 2,5% против 2,9% (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,36–2,01).

В дальнейшем сравнивались отдаленные (6- и 12-месячные) исходы у пациентов, которые были включены в регистр «РЕКОРД-3» и получали в стационаре фондапаринукс, и у тех, кто за время госпитализации лечился эноксапарином или НФГ (внутривенная инфузия).

Неблагоприятные события, развившиеся за 6 мес. после ОКСбпСТ, случались относительно реже у пациентов, леченных фондапаринуксом (без статистической достоверности, но с тенденцией к ней).

В более позднем наблюдательном ретроспективном исследовании [18], где у 2282 пациентов с ОКСбпСТ оценивали связь фондапаринукса ($n = 335$) и эноксапарина ($n = 1947$) с развитием смертельных исходов за время госпитализации, не было выявлено статистических различий между антикоагулянтами – 2,2% против 2,8% (ОР 1,71; 95% ДИ 0,49–5,93; $p=0,125$). У всех

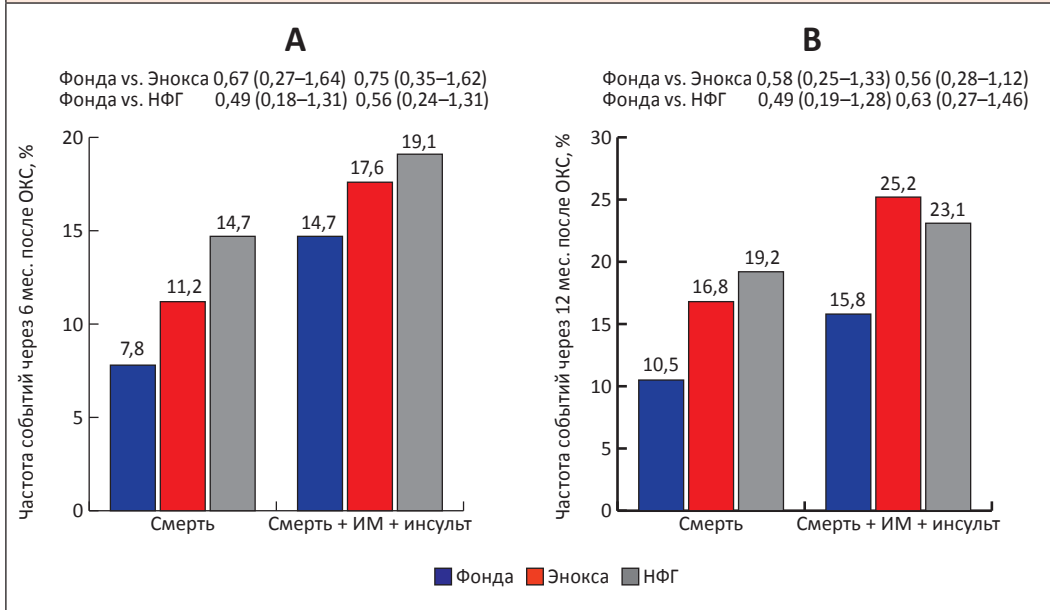
пациентов в этом регистре проводилась коронарография, частота выполнения ЧКВ среди пациентов, леченных фондапаринуксом и эноксапарином, достоверно не различалась – 40,2% против 35,1%.

При этом частота госпитальных кровотечений была значимо меньше в группе фондапаринукса – 2,3% против 5,2% (ОР 4,55; 95% ДИ 1,09–18,91; $p=0,037$). Объединенная частота нескольких неблагоприятных событий (кардиогенный шок, реинфаркт миокарда, смерть, инсульт, кровотечение) также была достоверно меньшей у пациентов, получавших фондапаринукс, – 13,8% против 22,0% (ОР 2,93; 95% ДИ 1,34–6,42; $p=0,007$).

Важно обратить внимание на то, что в этом регистре частота использования фондапаринукса была примерно такой же небольшой, как и в регистре «РЕКОРД» – всего 15%. И это вызывает вопрос: почему препарат, который показал схожую со стандартным лечением эффективность и лучшую безопасность и который стоит на первом месте среди других антикоагулянтов при ОКСбпСТ, в реальной клинической практике используется так редко? Наиболее быстрый и простой ответ – это его большая цена, которая определяется еще и отсутствием дешевых дженериков. Однако этот аргумент при детальном изучении оказывается несостоятельным, т.к. в нескольких исследованиях по сравнению экономической эффективности («cost-effectiveness») эноксапарина и фондапаринукса преимущество осталось за последним [19–21].

Другой возможный аргумент – доказанная большая частота тромбирования катетера при коронарографии с использованием фондапаринукса. Но, во-первых, тромбирования катетера удастся избежать при введении в него небольшого количества НФГ, а во-вторых, значительное увеличение частоты лучевого доступа при коронарографии является большим

РИСУНОК 1. Сравнительная частота неблагоприятных исходов через 6 месяцев (А) и через 12 месяцев (Б) от начала ОКСбпST у пациентов, получавших фондапаринукс (Фонда), энноксапарин (Энокса) или в/в инфузию нефракционированного гепарина (НФГ)



преимуществом. Кажется, что единственным существенным препятствием к более широкому использованию фондапаринукса является ригидность мышления практикующих врачей, связанная с тем, что фондапаринукс пришел в клинику после НМГ, которые чаще используются в силу привычки. Справедливость этого предположения можно подтвердить данными регистра «РЕКОРД-3», который показал, что, например, частота использования тикагрелора – относительно нового антиагреганта значительно уступает таковой клопидогрела, который стал использоваться значительно раньше, хотя по эффективности тикагрелор его превосходит.

В заключение надо еще раз сказать, что фондапаринукс, согласно современным клиническим руководствам Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпST, является наиболее предпочтительным среди других

парентеральных антикоагулянтов независимо от стратегии лечения. Об этом свидетельствуют результаты крупного РКИ OASIS-5.

Введение фондапаринукса должно начаться с 1-х сут госпитализации и продолжаться до 8 сут или до выписки из стационара.

Фондапаринукс противопоказан у пациентов с выраженной дисфункцией почек – клиренсом креатинина < 20 мл/мин.

Результаты нескольких наблюдательных исследований также указывают на то, что использование фондапаринукса при ОКСбпST может быть предпочтительнее, чем НМГ, в первую очередь из-за соображений безопасности и связанного с использованием фондапаринукса меньшего числа геморрагических осложнений.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ibanez B, James S, Agewall S 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*, ehx393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P 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). *European Heart Journal*, 2016 January 14, 37 (Issue 3): 267–315.
- Интернет-ресурс РИС./Internet-resource Register of Medicinal Products of Russia. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3221.htm.
- Cheng JW. Fondaparinux: a new antithrombotic agent. *Clin Ther*, 2002 Nov, 24 (11): 1757–1769.
- Tran AH, Lee G. Fondaparinux for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother*, 2003 Nov, 37 (11): 1632–1643.
- Murphy SA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007, 28 (17): 2077–2086.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*, 2002, 162 (16): 1833–1840.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2004, 140 (11): 867–873.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2003, 349 (18): 1695–1702.
- Mehta SR, Steg PG, Granger CB et al. Randomized blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*, 2005, 111 (11): 1390–1397.
- Simoons ML, Bobbink IW, Boland J et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*, 43 (12): 2183–2190.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, 354 (14): 1464–1476.
- Jernberg T, Szummer K. Real-world registry study confirms fondaparinux over low-molecular-weight heparin for NSTEMI. *EMJ Cardiol*, 2015, 2: 89–93.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра «РЕКОРД». Регистр острых коронарных синдромов «РЕКОРД». Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2009, 7–8: 4–12./Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of the participants of the RECORD register. RECORD Acute Coronary Syndromes Register. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*, 2009, 7–8: 4–12.
- Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталан В.В., Зыков М.В., Печерина Т.Б., Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Космачёва Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Горошко Н.Г., Марков В.А., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Горбунов В.В., Гагаркина Л.С., Калинин Т.В., Зайцева О.Д., Лукьянов С.А., Тагирова Д.Р., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). *Кардиология*, 2013, 1: 14–22. Erlich AD, Kharchenko MS, Barbarash OL, Kashtalap VV, Zykov MV, Pecherina TB, Shevchenko II, Islamov RR, Kosmacheva ED, Kruberg LK, Pozdnyakova OA, Goroshko NG, Markov VA, Syrkina AG, Belokopytova NV, Gorbunov VV, Gagarkina L.S., Kalinkina TV, Zaitseva OD, Lukyanov SA, Tagirova DR, Provotorov VM, Gratsiansky NA. Degree of commitment to the guidelines for the treatment of acute coronary syndrome in the clinical practice of Russian hospitals and outcomes during hospitalization period (data from RECORD-2 register). *Kardiologiya*, 2013, 1: 14–22.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени всех участников регистров «РЕКОРД» и «РЕКОРД-2». Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». *Кардиология*, 2012, 10: 9–14./Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of all participants of RECORD and RECORD-2 registers. Acute coronary syndrome without ST segment elevations in the practice of Russian hospitals: comparative data of RECORD and RECORD-2 registers. *Kardiologiya*, 2012, 10: 9–14.
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра «РЕКОРД-3». Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2016, 4: 16–24./Erlikh AD, Gratsiansky NA on behalf of the participants of RECORD-3 register. RECORD-3 Russian acute coronary syndrome registry. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*, 2016, 4: 16–24.
- De Matos Soeiro A, Melo de Barros e Silva PG, de Castro Roque EA et al. Fondaparinux versus Enoxaparin – Which is the Best Anticoagulant for Acute Coronary Syndrome? – Brazilian Registry Data. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107 (3): 239–244.
- Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R. Cost-effectiveness of fondaparinux in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 99 (1): 613–622.
- Ross Terres JA, Lozano-Ortega G, Kendall R, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of fondaparinux versus enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndrome in Canada (OASIS-5) *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15 (1): 180–180.
- Permsuwan U, Chaikunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A. Cost-Effectiveness Analysis of Fondaparinux vs Enoxaparin in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Thailand. *Heart Lung Circ*, 2015 Sep 24 (9): 860–868.



Д.А. Затеищиков

Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы, Центральная государственная медицинская академия
УД Президента РФ

СТРАТЕГИЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Применение комбинированной анти тромботической у пациентов с мерцательной аритмией, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, ассоциировано с повышенным риском кровотечений. В связи с этим одним из стратегических приоритетов в ведении данной клинической группы является минимизация геморрагического риска. Статья посвящена обсуждению стратегии снижения риска кровотечений в данной категории пациентов. Особое внимание уделяется месту прямых пероральных антикоагулянтов в реализации данной стратегии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, комбинированная анти тромботическая терапия, риск кровотечений, дабигатран, ривароксабан, апиксабан

D.A. Zateishchikov

City Clinical Hospital No 51 of Moscow Healthcare Department, Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

STRATEGY TO MINIMIZE THE BLEEDING RISKS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION WHO RECEIVE COMBINED ANTITHROMBOTIC THERAPY AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

The use of combined antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary interventions is associated with an increased risk of bleeding. In this regard, minimizing haemorrhagic risk is one of the strategic priorities in the management of this clinical group. The article is devoted to the discussion of strategies to reduce the bleeding risk in this category of patients. Particular attention is paid to the role of direct oral anticoagulants in the implementation of this strategy.

Keywords: atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, combined antithrombotic therapy, bleeding risk, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

По некоторым оценкам, около 8% чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) проводится у лиц, имеющих показания для проведения длительной антикоагулянтной терапии. Прошлый (2017) год ознаменовался выходом рекомендаций Европейского кардиологического общества, посвященных двойной анти тромботической терапии [1]. В рекомендациях (точнее, в так называемом фокусном

дополнении 2017 г.) прописаны четкие алгоритмы, на основании которых следует принимать решения по выбору анти тромботического вмешательства и его длительности. На первый взгляд... Но если вчитываться в этот текст внимательно, то вопросов оказывается значительно больше, чем доказательных ответов на них. Кроме того, любой документ такого рода всегда запаздывает по отношению к более свежей

информации, появившейся в момент работы экспертов над ним и сразу после его (документа) публикации. Особенно большую проблему вызывает разработка тактики ведения больного в urgentных ситуациях. В нашем случае – это проведение ЧКВ по экстренным показаниям у больных ОКС. Цель данной статьи – обсуждение фактов, которые могут помочь увеличить эффективность и безопасность проведения ЧКВ и последующего лечения больных, имеющих показания для длительного применения антикоагулянтной терапии в связи с наличием мерцательной аритмии.

КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНО ДВОЙНУЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ

Даже применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) уже несет в себе риск развития кровотечения. Этот риск предлагается оценивать, используя шкалу PRECISE-DAPT, в которую в качестве факторов риска входят возраст, клиренс креатинина, уровень гемоглобина, число лейкоцитов и анамнез спонтанных кровотечений [2]. Шкала была создана на основе анализа данных 14 963 отобранных из 8 многоцентровых исследований больных, получавших ДАТТ. Последующая валидация шкалы осуществлена с использованием данных 8 595 больных исследования PLATO (the PLATelet inhibition and patient Outcomes) и 6 172 больных регистра BernPCI. Шкала реализована в виде калькулятора, размещенного в Интернете по адресу <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>. Гранничным значением высокого риска кровотечений выбрана сумма баллов, превышающая 25. По мнению авторов фокусного дополнения 2017 г. [1], в таком случае целесообразно сокращение длительности периода ДАТТ до 6 мес., а в случае применения стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием – даже до 1 мес.

Уровень доказательств для такого решения, правда, не слишком высокий.

Для проведения плановой манипуляции слишком высокий риск кровотечения может быть основанием для выбора другого способа реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования) или отказа от хирургической реваскуляризации. По понятным причинам, при остром коронарном синдроме (ОКС) реваскуляризация является жизнесберегающей операцией, в связи с чем риск кровотечения не является причиной невыполнения процедуры.

Следует обратить внимание на то, что шкала PRECISE-DAPT не содержит в себе возможностей расчета риска кровотечений при одновременном применении антикоагулянта.

ПРОБЛЕМА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ОКС

Кровотечение у больного, перенесшего ОКС, – это больше, чем просто кровотечение. Все дело в том, что кровотечение работает против такого больного дважды. Первый раз – как urgentная ситуация, сочетающаяся с гемодинамическими нарушениями, быстрым снижением уровня гемоглобина, что может привести к гибели скомпрометированного миокарда непосредственно в момент кровотечения (что в Третьем универсальном определении инфаркта миокарда (ИМ) описывается как ИМ II типа [3]). Второй раз кровотечение может навредить больному уже после того, как видимые его последствия устранены. Так, при анализе трех исследований REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), и HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), в которых суммарно включено 17 034 больных, было показано, что кровотечение в течение 1 мес. после ЧКВ строго ассоциировано с увеличением риска

смерти [4]. Важно, что больные погибали от того, что исходно пытались предотвратить с помощью ЧКВ – от ИМ, а также от других проявлений атеротромбоза, прежде всего от инсульта.

Еще один яркий пример – отрицательные результаты использования пероральных IIb/IIIa блокаторов (так называемых фибанов). Эффективность применения парентеральных препаратов из этой группы в остром периоде ОКС во время проведения ЧКВ [5], к сожалению, не трансформировалось в такую же эффективность при длительном приеме [6], причем небольшое увеличение числа кровотечений на фоне приема орбофибана сопровождалось достоверным увеличением смертности с увеличением дозы исследуемого лекарства. Подобные или близкие результаты были получены при применении всех препаратов этой группы. Похожие результаты были получены и в исследовании PLATO, в котором исследовали эффективность замены клопидогрела на тикагрелор. В целом результаты исследования оказались положительными, однако в странах, в которых для лечения использовались высокие дозы аспирина, эффект оказался противоположным [7]. Иначе говоря, чрезмерное ингибирование функции тромбоцитов является неприемлемым в длительном лечении больных ИБС после эпизода обострения. Получается, что чрезмерно агрессивное лечение может вести к противоположному результату.

Гипотез, описывающих механизм увеличения риска после купирования кровотечения, достаточно много. Для практической же деятельности главным является вывод о том, что лечение больного с ОКС должно происходить максимально безопасным с точки зрения возможного кровотечения способом. Этот вывод был трансформирован в то, что сегодня называют тактикой «избегания» кровотечения [8]. Под этим понимают увеличение безопасности процедуры ЧКВ за счет доступа,

использование специальных «зашивающих» сосуд устройств, защиту желудочно-кишечного тракта назначением ингибитором протонного насоса, использование более безопасного набора лекарств и учет риска развития кровотечения. Безусловно, с этой точки зрения, наиболее рискованной ситуацией является наличие у больного с ОКС показаний для длительной антикоагулянтной терапии, прежде всего у тех, кто имеет мерцательную аритмию.

РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОКС НА ФОНЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Кажется банальным утверждение, что ключевым пунктом выбора стратегии вмешательства после ЧКВ является оценка риска кровотечения. К сожалению, уже на данном этапе приходится столкнуться с тем, что имеющегося сегодня инструментария явно недостаточно. Кровотечения по определению – главное осложнение при применении любого антикоагулянта. Основной подход, сложившийся в последнее время, основан в первую очередь на определении геморрагического риска. У больного с ОКС ключевая шкала риска – CRUSADE [9], названная по одноименному регистру. Эта шкала имеет отношение, однако, к острому периоду и позволяет оценить вероятность кровотечения в стационаре, но не имеет отношения к длительному ведению больных. В данной шкале, кроме того, не учитывается сочетанный прием антикоагулянта. В случае ОКС у больного с мерцательной аритмией длительные риски кровотечения определяются другими шкалами. Надо сказать, что здесь есть несколько принципиальных проблем. Первая – ни одна из шкал риска кровотечения при мерцательной аритмии не валидирована при ОКС. Единственная шкала для больных с ОКС из исследования ACTION содержит в себе варфарин, однако шкала также предсказывает риск процедуры ЧКВ с точки зрения

кровотечения, но не имеет отношения к длительному ведению таких больных [10].

При мерцательной аритмии обычно используют так называемую шкалу HAS-BLED. Однако следует иметь в виду, что она валидирована для непрямых антикоагулянтов, прежде всего для варфарина.

Так, при анализе риска кровотечений в исследовании ROCKET-AF, проведенном для валидации новой шкалы кровотечений у 10 132 участников регистра ORBIT-AF, было показано, что, например, для ривароксана варфаринная шкала подходит весьма мало [11]. Между тем, в соответствии с уже упомянутым документом 2017 г., решение по выбору тактики ведения больного после ЧКВ, имеющего показания для постоянного приема антикоагулянтов, принимается на основании числа баллов по шкале HAS-BLED [1]. Это широко применяемая шкала построена на оценке следующих факторов: возраста, анамнеза инсульта, неконтролируемой гипертензии, приема антиагрегантов, алкоголя и невозможности поддерживать МНО в целевом диапазоне, заболевания почек или печени, анамнеза кровотечения. Правда, в тексте для таких больных появляется еще одна шкала – так называемая шкала ABC [12]. Название шкалы произошло от английских слов «возраст», «биомаркеры», «клиника». Шкала была валидирована на ограниченном числе пациентов из клинических исследований с дабигатраном и апиксабаном. Кроме возраста больного в шкалу входит набор биомаркеров (для нашей страны актуален набор из уровня тропонина, определенного высокочувствительной методикой, оценки функции почек с помощью уровня цистатина С или креатинина и гематокрита), а также анамнез предшествующего кровотечения. Как становится понятно при взгляде на набор биомаркеров, данная шкала при ОКС используется быть не может. Еще менее разработанным является

вопрос о риске кровотечений из конкретного источника.

При более умозрительном подходе к проблеме риска предлагается учитывать необратимые и обратимые факторы, сделав упор на элиминацию последних. Кроме стабилизации АД здесь упоминают лечение исходной анемии, стабилизацию МНО или перевод на прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), отказ от алкоголя и лекарств, дополнительно увеличивающих риск кровотечения. Последний пункт также не применим к больным с ОКС, по определению получающим антитромбоцитарное лечение.

Итак, несмотря на длительное исследование данной проблемы, ключевой пункт алгоритма принятия решения при выборе тактики антитромботической терапии при ОКС остается весьма неопределенным.

Эти рассуждения наводят на мысль о том, что для увеличения безопасности вмешательства у больных с ОКС в сочетании с мерцательной аритмией есть смысл априори считать риск кровотечения повышенным.

ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЧКВ У БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ АНТИКОАГУЛЯНТА

Наверное, точкой отсчета современных представлений о тактике снижения геморрагического риска больных после ЧКВ, имеющих показания для применения антикоагулянта, следует считать исследование WOEST [13]. В этом небольшом открытом многоцентровом исследовании на 573 больных сопоставили две тактики ведения – трехкомпонентную терапию (аспирин + клопидогрел + варфарин) с двухкомпонентной (клопидогрел + варфарин). В исследовании было показано выраженное снижение частоты кровотечений – более чем в 2 раза. Это касалось как всех кровотечений (и серьезных, и совсем легких, не являвшихся причиной отмены лечения), так и наиболее серьезных, потребовавших

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

- ✓ ПРАДАКСА® — широко изученный профиль безопасности¹⁻¹⁰
- ✓ ПРАДАКСА® 150 мг x2 — единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий^{9-13*}

* — икселанная фибрилляция предсердий
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)® Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатран этексилат

Лекарственная форма капсулы. Состав: одна капсула содержит 88,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатран этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатран этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, ишемических тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активные или значимые кровотечения; геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате климатического кровотечения, включая значимое кровотечение, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из желудочно-кишечного или носового кровотечения ЖКТ, наличие эрозивных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция; недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на артерио-венозные мальформации, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарина, далтапарина и др.), производных гепарина (Сондарилимакс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, эликсабан и др.), за исключением случаев периода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение котоназола для длительного применения, циклопирокса, итраконазола, таргемису и дронедона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выeliminability, наличие контролируемого воспаления сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при инъекции капсул из блистера: открыть один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, отсоединив фольгу; не выдвигайте капсулы через фольгу. **Побочные действия.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики БТЗ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, респираторные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не далее, поскольку есть данные о похищении завышения уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или эквивалентного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий применение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Байер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Байер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_3044_Russia@boehringer-ingelheim.com
Литература: 1. Graham D et al. *Circulation* 2015; 131: 157-164; 2. Vilneva T et al. *Thrombosis Haemostasis*; 2015; 114: 1290-1298; 3. Seeger J et al. *Thrombosis Haemostasis*; 2015; 114: 1277-1289; 4. Larsen T et al. *JACC* 2013;51:2254-2273; 5. Larsen T et al. *The American Journal of medicine*; 2014; 127: 329-336; 6. Lauffenburger JC et al. *J Am Heart Assoc* 2015; 7. Gøst-Rasmussen et al. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2016. doi:10.1002/pds.4034; 8. Graham DJ et al. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5964; 9. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151; 10. Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-1878; 11. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011;365:381-392; 12. Patel M et al. *N Engl J Med* 2011;365:383-391; 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ 75mg/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП-000872. 14. Прадакса, European SmPC, доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017

переливания крови (у 11 больных на двойной терапии против 27 – на тройной). Но, что особенно важно, смерть от любых причин отмечена у 7 – на двойной терапии и у 18 – на тройной, при этом разница достигла достоверного значения). Частота ишемических инсультов была ниже на двойной терапии (2 против 8 случаев), правда, значимость не достигла достоверного уровня ($p=0,056$).

Для прямых пероральных антитромботических препаратов имеется весьма ограниченный круг исследований (к моменту написания их всего 2). Оба исследования спланированы для выбора безопасного режима применения «смеси» антитромботических лекарств. Первое из них – PIONEER AF-PCI [14], в котором рандомизированно сопоставлялись три варианта ведения больного. Группа стандартной (в соответствии с действующими на тот период рекомендациями) трехкомпонентной терапии (варфарин + ингибитор P2Y₁₂ + аспирин 75 или 100 мг) с последующим переходом на двухкомпонентную терапию, состоящую из варфарина и аспирина, сопоставлялась с группой трехкомпонентной терапии, основанной на ривароксабане в дозе 2,5 мг дважды в день, с последующим переходом на сочетание ривароксабана 15 мг и аспирина. Длительность трехкомпонентного лечения могла по решению исследователя составлять 1, 6 мес. или продолжаться до конца (12 мес.). Третья группа – группа двухкомпонентной терапии (ривароксабан 15 мг + аспирин) с первого дня исследования. Главным результатом исследования следует считать демонстрацию существенно большей безопасности двух режимов, основанных на ривароксабане, по сравнению с группой варфарина. Следует отметить, что преимущества по частоте кровотечений в пользу групп терапии, основанной на ривароксабане, отмечались лишь при использовании в качестве ингибитора P2Y₁₂ клопидогрела, не отмечены

при приеме тикагрелора и прасугрела (хотя последние два лекарства были назначены лишь небольшому числу больных, что могло помешать выявить эти различия). С точки зрения коронарных эпизодов и инсультов различий между группами отмечено не было, при этом следует иметь в виду, что обследованного числа больных недостаточно для уверенного заключения по поводу одинаковой эффективности изученных схем. При внимательном изучении числа конечных точек все же видно, что число ишемических инсультов чуть-чуть (недостоверно) выше на фоне приема ривароксабана, чем варфарина, – 1,2% в двухкомпонентной группе, 0,9% в трехкомпонентной группе против 0,3% на фоне приема варфарина.

Однако к данному исследованию имеется ряд вопросов, которые, на мой взгляд, снижают практическую ценность работы.

Во-первых, дозы ривароксабана, использованные в исследовании, не рекомендованы при мерцательной аритмии – доза 2,5 мг 2 р/сут вообще для этих больных не зарегистрирована, доза 15 мг (1 р/сут) используется только при снижении функции почек. Этот подход был зарегистрирован в фокусном дополнении 2017, описывающем современный подход к ДАТТ у больных ИБС. В разделе, описывающем особенности лечения больных с показаниями для антикоагулянтов, при выборе дозировки ПОАК предложено использовать минимальные, имеющие соответствующие доказательства дозы, при этом специально обращается внимание на то, что подобная возможность есть только для дабигатрана (доза 110 мг в исследовании RE-LY рандомизированно исследована без учета функции почек или риска кровотечения), в протоколах исследования других препаратов при рандомизации в группы сниженных доз использовались определенные основания, прежде всего снижение функции почек.

Вторая проблема исследования – использованный в группе контроля целевой диапазон МНО – от 2 до 3. В действующих документах рекомендовано использовать более узкие его рамки – от 2 до 2,5. Понятно, что расширение целевого диапазона теоретически может привести к увеличению частоты кровотечений.

Наконец, третья проблема – отсутствие группы сравнения в виде двухкомпонентной терапии, изученной в исследовании WOEST [13].

Еще одно, законченное к настоящему моменту исследование, посвященное применению ПОАК у больных с мерцательной аритмией после ЧКВ, – исследование с дабигатраном REDUAL-PCI [15]. Основной идеей исследования было сопоставление трехкомпонентной терапии, основанной на варфарине, с двумя вариантами двухкомпонентного лечения, основанного на дабигатране, зарегистрированных для мерцательной аритмии дозами последнего. В принципе, для этих больных только на дабигатране изучено две дозировки препарата (110 мг на два приема и 150 мг на два приема в сутки). Благодаря рандомизированному сопоставлению этих доз между собой в исследовании RE-LY на сегодняшний день имеются данные о сравнительной эффективности и безопасности этих дозировок, что дало основания рекомендовать снижение дозировки при ЧКВ только для данного лекарства [1].

В качестве «партнера» для двухкомпонентного лечения использован один из ингибиторов P2Y₁₂ (на выбор исследователя – клопидогрел или тикагрелор). При окончательном анализе данных, правда, число принимавших тикагрелор оказалось предсказуемо исчезающе малым.

Исследование было спланировано для изучения безопасности разных режимов ведения больных, поэтому первичной конечной точкой была сумма серьезных и клинически значимых кровотечений. У пациентов, получавших двухкомпонентную терапию, построенную

на приеме 110 мг дабигатрана дважды в день, значение показателя составило 15,4% (в сопоставимой варфариновой группе – 26,9%), для группы дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день – 20,2% (против 25,7% в сопоставимой группе варфарина). В обеих «двухкомпонентных» группах частота кровотечений оказалась высокодостоверно реже. Меньшая интенсивность антитромботического лечения не трансформировалась в увеличение частоты тромбоэмболических эпизодов. Обе дозы дабигатрана в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором (в объединенной группе) не уступали комбинированной терапии варфарином в отношении показателя смертности, тромбоэмболических событий и незапланированной реваскуляризации. Справедливости ради следует отметить, что для некоторых больных доза дабигатрана в 110 мг дважды в день (в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов) может оказаться недостаточной. По крайней мере частота инфарктов миокарда и тромбозов стента фиксировалась немного чаще. Однако эти различия не имели достоверности. По-видимому, доза 110 мг дважды в день должна использоваться у наиболее рискованной с точки зрения кровотечения группы больных. При этом особое внимание здесь следует обращать на возраст больного. У остальных двухкомпонентное лечение дабигатраном 150 мг дважды в день в сочетании с блокатором рецепторов P2Y₁₂, очевидно, должно использоваться в первую очередь.

Аналогичный подход также изложен в практическом руководстве EHRA по НОАК, обновленная версия которого вышла в марте 2018 [16]. Согласно позиции авторов руководства, на сегодняшний день дабигатран 150 мг 2 р/сут в составе двойной терапии представляется предпочтительным выбором в сравнении с тройной терапией для большинства пациентов. Двойная терапия дабигатраном 110 мг 2 р/сут или ривароксабаном 15 мг 1 р/сут является возможной

альтернативой для пациентов с высоким риском кровотечений. При этом отмечается, что неизвестно, достаточно ли дозы ривароксабана 15 мг 1 р/сут для профилактики инсульта, по крайней мере в сравнении с антагонистом витамина К в подобранной дозе или в сравнении с дозой ривароксабана 20 мг 1 р/сут у пациентов с нормальным клиренсом креатинина.

ДЕЙСТВИЯ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Алгоритмы действия при кровотечениях на фоне приема антикоагулянтов к настоящему времени достаточно хорошо разработаны. Они основаны на нескольких принципиальных позициях. Для разработки тактики действий при кровотечениях на фоне непрямых антикоагулянтов принципиальными моментами являются уровень гипокоагуляции (измеряемый по количеству протромбина, способного конвертироваться в тромбин, для чего используется так называемое международное нормализованное отношение) и интенсивность кровотечения. В более легких случаях достаточно осуществить гемостаз и активировать синтез полноценных факторов свертывания крови с помощью витамина К (антагонистом которого и является непрямой антикоагулянт). При этом следует учитывать, что для восстановления уровня факторов свертывания крови, синтез которых зависит от витамина К, требуется довольно много времени. Если этого времени нет, то факторы свертывания придется возмещать с помощью введения соответствующих препаратов (концентратов факторов). Часто используемое в таких клинических ситуациях введение свежезамороженной плазмы при выраженной гипокоагуляции малоэффективно, т.к. для достижения эффекта требуется введение значительного объема этого компонента крови.

Тактика действий при кровотечениях на фоне ПАОК, в свою очередь, зависит

от времени, прошедшего от последнего приема лекарства (при этом принципиальное влияние может оказывать функция почек, снижение которой замедляет выведение этого класса лекарств), величины кровотечения и от того антитромботического лекарства, на фоне которого данное кровотечение развилось. Тип препарата определяет время, которое должно пройти от момента приема лекарства до прекращения его действия (*табл.*). Оно может быть использовано для расчета безопасного времени проведения планового хирургического вмешательства. По понятным причинам ЧКВ при ОКС является по определению экстренной манипуляцией. Тем не менее у ряда больных с невысоким индексом риска (для которого обычно используют шкалу GRACE) имеется возможность некоторого ожидания. Прежде всего это относится к тем, у кого риск оценивается как промежуточный или низкий.

Для всех остальных случаев появляется необходимость нейтрализовать его действие. Особенности строения и фармакокинетики дабигатрана дают возможность включить в алгоритмы неотложной помощи применение гемодиализа, позволяющего извлечь из кровотока этот препарат [17]. Для остальных лекарств единственно возможным путем борьбы с тяжелыми и угрожающими жизни кровотечениями остается введение концентрата факторов свертывания крови. При этом следует иметь в виду, что доказательств эффективности такого подхода не существует.

К сожалению, до настоящего времени лишь один препарат из этой категории дошел до клинического использования. Идаруцизумаб (idarucizumab) представляет собой Fab-фрагмент моноклонального антитела, высокоспецифичный к молекуле дабигатрана, осуществляющий немедленную и полную его нейтрализацию, имеющий весьма короткий период полувыведения и элиминирующийся из кровотока

ТАБЛИЦА. Время безопасного проведения планового хирургического вмешательства после последнего приема ПОАК [16]

Клиренс креатинина, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан, ривароксабан или эдоксабан	
	Если большой риск кровотечения отсутствует, а во время операции может быть осуществлен местный гемостаз, операция выполняется через 12–24 ч после приема последней дозы			
	Низкий риск, ч	Высокий риск, ч	Низкий риск, ч	Высокий риск, ч
≥ 80	≥24	≥48	≥24	≥48
50–79	≥36	≥72	≥24	≥48
30–49	≥48	≥96	≥24	≥48
15–29	Противопоказан	Противопоказан	≥36	≥48
< 15	Все ПОАК противопоказаны			
Не использовать «гепариновый» мостик				

преимущественно через почки. Основанием для его внедрения в практику стали результаты исследования RE-VERSE AD, в котором в двух группах на 503 больных изучено действие этого лекарства. В группу А вошел 301 больной – у них на фоне применения дабигатрана развилось кровотечение, потребовавшее экстренной госпитализации (137 больных – в связи с желудочно-кишечными кровотечениями и 98 – в связи с интракраниальными кровоизлияниями). Группу В составили 202 больных, находящихся на лечении дабигатраном, которым потребовалось экстренное хирургическое вмешательство. Нейтрализация дабигатрана, оцененная по тромбиновому времени или эйкариновому времени свертывания, была достигнута в 100 случаях. Среднее время до остановки кровотечения в группе А составило 2,5 ч, среднее время до операции в группе В – 1,6 ч. В течение исследования у идаруцизумаба не обнаружено протромботического действия и не выявлено каких-нибудь серьезных побочных эффектов [18]. В настоящее время препарат идаруцизумаб зарегистрирован во многих странах мира (включая страны Европы и США), проходит процесс государственной

регистрации в Российской Федерации и в ближайшее время станет доступен для использования в практике.

Именно в возможностях нейтрализации действия антикоагулянта сегодня имеются максимальные различия между антагонистом тромбина дабигатраном и антагонистами Ха фактора свертывания ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном. Упомянутый в различных документах конкурентный нейтрализатор антикоагулянтов, взаимодействующих с активированным фактором X свертывания крови, адексанет альфа до настоящего времени не зарегистрирован ни в одной стране мира [16]. Кроме того, по предварительным данным, для инактивации антикоагулянтов с помощью этого лекарства может потребоваться существенно большее время, преждевременно прекращенная инфузия препарата может сопровождаться восстановлением антикоагулянтной активности.

Итак, стратегия «избегания» кровотечения для больных с ОКС и мерцательной аритмией получила новое содержание: во-первых, доказательства существенно большей безопасности двух одобренных для лечения мерцательной

аритмии дозировок дабигатрана в сочетании с клопидогрелом, а во-вторых, ожидаемую в ближайшее время регистрацию специфического антагониста, в экстренных случаях позволяющего в считанные минуты изъять дабигатран из кровотока.

Все перечисленные факты должны быть учтены при создании протоколов ведения больных на госпитальном и амбулаторном этапах.

*Конфликт интересов:
Финансирование научных грантов, участие в клинических исследованиях, получение гонораров за лекции и участие в экспертных советах осуществлялось следующими компаниями: Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Акрихин, Аспен, BMS, Siemens, Servie, Johnson & Johnson, Amgen*



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018, 39 (3): 213–260.
2. Costa F et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet*, 2017, 389 (10073): 1025–1034.
3. Thygesen K et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2012, 126 (16): 2020–35.
4. Mehran R et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PClinking angiomas to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4 (6): 654–664.
5. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 338 (21): 1498–505.
6. Cannon CP et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation*, 2000, 102 (2): 149–156.
7. Mahaffey KW et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2011, 124 (5): 544–554.
8. Singh M. Bleeding Avoidance Strategies During Percutaneous Coronary Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65 (20): 2225–2238.
9. Subherwal S et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non – ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009, 119 (14): 1873–1882.
10. Mathews R et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry (R) – GWTG. *Am J Cardiol*, 2011, 107 (8): 1136–1143.
11. O'Brien EC et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2015, 36 (46): 3258–3264.
12. Hijazi Z et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016, 387 (10035): 2302–2311.
13. Dewilde WJM et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 2013, 381 (9872): 1107–1115.
14. Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375 (25): 2423–2434.
15. Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377 (16): 1513–1524.
16. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2018: ehy136–ehy136.
17. Eikelboom JW et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *British Journal of Anaesthesia*, 2018, 120 (4): 645–656.
18. Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 431–441.

И.С. Явелов

ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА. ЛЕКЦИЯ

В последние годы публикуется большое число данных о частоте неблагоприятных исходов при использовании лекарственных средств в повседневной врачебной практике. При этом нередко полученные результаты заметно отличаются от итогов контролируемых клинических испытаний. Одна из наиболее активно изучаемых областей – применение пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий, где анализом исходов в повседневной врачебной практике пытаются заполнить пробел в знаниях о сравнительной эффективности и безопасности современных пероральных антикоагулянтов. Разобраться в многочисленных несовпадающих фактах, оценить причины и практическое значение существующих противоречий бывает достаточно сложно. В этом сообщении сопоставляются достоинства и недостатки различных способов получения клинически важной информации согласно принципам медицины, основанной на доказанном.

СЛАЙД 1

Рандомизированные контролируемые исследования Достоинства (1)

Наибольшая степень убедительности

(1) Достаточная статистическая мощность – заранее рассчитанное число больных / конечных точек, способное дать результат с приемлемым уровнем статистической ошибки (достаточно узкими границами доверительного интервала)

(2) Минимизация влияния на результат предубеждения (bias)

- рандомизация
- ослепление (включая sham-процедуры для инвазивных вмешательств)
- заранее разработанный протокол изучения (единые критерии отбора больных, конечных точек, особенностей сопутствующего лечения, реакции на осложнения)
- заранее разработанный план статистического анализа (включая анализ подгрупп)
- независимая «ослепленная» оценка конечных точек
- принцип анализа «по намерению лечить» (intention to treat)

Выбирая тот или иной подход к лечению больного, врачи ориентируются на данные о результатах его использования у тех или иных контингентов больных. Такая информация может быть получена как в рамках проспективных рандомизированных контролируемых исследований,

так и при анализе повседневной клинической практики. Каждый из этих способов оценки эффективности и безопасности лечения имеет достоинства и ограничения, которые стоит учитывать при формировании собственного отношения к накопленным фактам и их использовании для принятия решений.

Наибольшей степенью убедительности обладают результаты проспективных рандомизированных контролируемых исследований. В ходе подобных клинических испытаний предусматриваются комплекс мер по обеспечению максимальной сопоставимости групп больных, у которых сравниваются различные лечебные подходы, а также минимизации влияния на результат субъективных факторов. Кроме того, заранее определяется число больных, необходимых для получения статистически надежного (убедительного) результата,

в наименьшей степени подверженного влиянию случайности.

СЛАЙД 2

Рандомизированные контролируемые исследования Достоинства (2)

Наибольшая степень убедительности

- (3) Многоступенчатый контроль качества
- оценка строгости следования протоколу
 - оценка соответствия данных CRF первичной документации
 - оценка непротиворечивости сведений в базе данных
 - аудит
- (4) Усилия для обеспечения приверженности лечению
- план визитов
 - как минимум учет расхода исследуемого препарата
 - стремление к надлежащему лечению данного заболевания

В проспективных рандомизированных исследованиях обычно предусмотрен многоступенчатый контроль качества, принимаются меры по обеспечению приверженности к использованию изучаемых препаратов и надлежащему лечению заболевания.

СЛАЙД 3

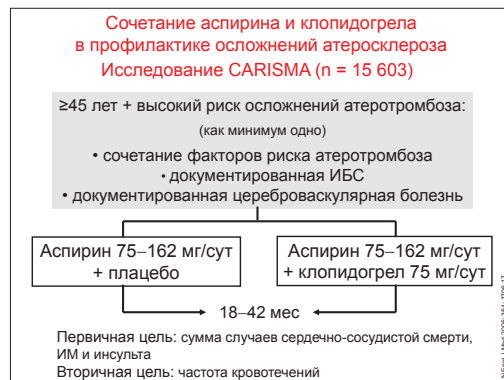
Рандомизированные контролируемые исследования Ограничения (1)

- (1) Ограничения контингента изученных больных
- не всегда весь спектр изучаемой патологии
 - невключение больных с высоким риском осложнений (например, кровотечений)
 - невключение больных с тяжелой сопутствующей патологией
 - иногда запрет на определенное сопутствующее лечение
 - иногда малая представленность отдельных групп больных (женщины, старческий возраст и др.)
- (2) Объединение вариантов патологии и особенностей лечения, при которых возможна разная эффективность и/или безопасность
- трудность интерпретации общего результата исследования
 - для понимания, к кому это конкретно относится, и практических выводов используется анализ подгрупп, для которых нет уверенности в исходной сопоставимости групп сравнения и вмешательств
 - и может не хватать статистической мощности даже при анализе первичных конечных точек

С другой стороны, в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях изучаются ограниченные контингенты больных, как правило, не имеющих высокого риска осложнений и тяжелой сопутствующей патологии, а их продолжительность обычно

сравнительно невелика. Кроме того, в состав крупных клинических исследований в последнее время включаются разнородные контингенты больных, у которых эффективность и/или безопасность вмешательств может существенно различаться.

СЛАЙД 4



Примером может служить исследование CHARISMA, в котором сопоставлялись эффективность и безопасность монотерапии ацетилсалициловой кислотой и ее сочетания с клопидогрелом у стабильных больных с высоким риском осложнений атеротромбоза.

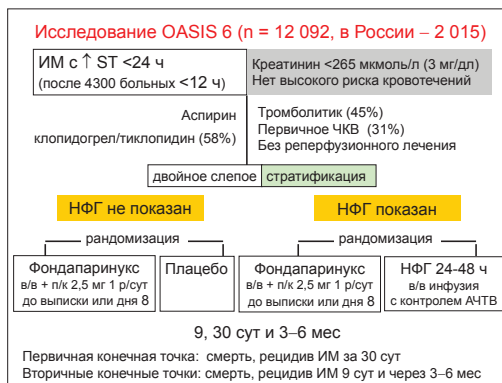
СЛАЙД 5



Согласно общему результату этого исследования, клинического преимущества у двойной

антиагрегантной терапии не было, однако при анализе подгрупп оказалось, что оно не исключено у больных с документированной ИБС или цереброваскулярным заболеванием. Однако из-за того, что такой результат был получен при анализе подгрупп, он остался не более чем гипотезой, и для получения доказательств пользы продленной усиленной анти-тромботической терапии у некоторых категорий больных ушло еще более 5 лет.

СЛАЙД 6



Сложность организации ряда проспективных клинических исследований затрудняет понимание, к кому конкретно относится полученный результат. Например, при исследовании антикоагулянтов у больных с острым коронарным синдромом иногда объединяются все возможные подходы к инвазивному лечению (чрескожное коронарное вмешательство разной степени срочности, тромболитическая терапия, отсутствие реперфузионного лечения), при которых подходы к применению этих лекарственных средств заметно различаются. В итоге информацию об эффективности и безопасности лечения в разных клинических ситуациях приходится оценивать, ориентируясь только на анализ подгрупп со всеми присущими ему ограничениями (меньшее число больных со снижением статистической надежности

полученного результата, отсутствие гарантий исходной сопоставимости больных, получавших различное лечение, по факторам риска, способным оказать влияние на результат).

СЛАЙДЫ 7, 8

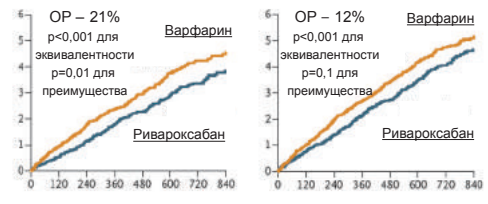
Рандомизированные контролируемые исследования Ограничения (2)

- (3) Возможность неявных при планировании недостатков замысла, способных исказить или завуалировать искомые закономерности
- (4) При использовании комбинированной конечной точки недостаточная мощность для надежного сопоставления влияния на ее компоненты или другие клинически значимые события
- (5) Иногда запланировано суждение о результате на основании неполного анализа данных
 - только у получавших лечение ("on treatment"), иногда с дополнительными ограничениями
 - прекращение наблюдения при достижении конечной точки (или одного из ее компонентов)
 - большое различие в длительности наблюдения для включенных в начале и при окончании набора больных
- (6) Ограниченная длительность наблюдения
- (7) В некоторых случаях для регистрации показания достаточно суррогатных конечных точек (влияние на гемодинамику и т. д.)
- (8) Регистрация показаний по фрагменту незаконченного исследования

Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий Исследование ROCKET AF (n = 14 264) Инсульт или системная эмболия не в сосуды ЦНС

у получивших как минимум 1 дозу наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения (safety, on-treatment)

у всех включенных больных наблюдение до официального окончания исследования (intention-to-treat)



Кроме того, проспективные рандомизированные клинические исследования могут иметь особенности, способные оказать существенное влияние на результат, которые стали очевидными только после их завершения. Так, в крупном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET-AF по сопоставлению эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в период приема изучаемых препаратов отмечалось преимущество ривароксабана по влиянию на сумму

случаев инсульта и тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы (анализ «safety on treatment» – у получивших как минимум 1 дозу исследуемых препаратов, наблюдавшихся во время лечения и 2 дня после его прекращения). Однако при анализе по принципу «intention-to-treat» (у всех рандомизированных больных (вплоть до официального окончания исследования) эти различия уменьшились, и стало возможным говорить только об эквивалентности ривароксабана и варфарина по эффективности.

СЛАЙД 9

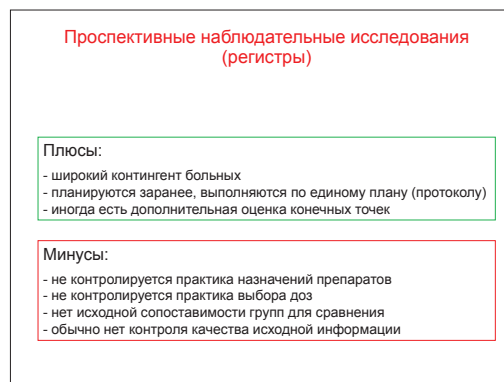


Причина заключалась в непродуманности смены пероральных антикоагулянтов при окончании данного клинического испытания. Так, у больных, рандомизированных в группу варфарина, его прием был продолжен в уже подобранной дозе. У больных из группы ривароксабана препарат отменяли и начинали подбор дозы варфарина. Это заняло довольно много времени, и доля больных с МНО не ниже 2,0 через 1 мес. не достигала 50%. За этот срок у части больных возникли тромбоэмболические осложнения, что уменьшило пользу, достигнутую в период приема ривароксабана. Таким образом очевидно, что отсутствие различий в эффективности между ривароксабаном и варфарином при анализе по принципу «intention-to-treat» было связано с недостаточно продуманным замыслом

исследования, когда при окончании изучения у большинства больных, получавших варфарин, продолжал поддерживаться терапевтический уровень антикоагуляции, в то время как многие из получавших ривароксабан надолго остались без надлежащей защиты антикоагулянтами. Соответственно, эти данные указывают не на проблемы с эффективностью ривароксабана, а на опасность прекращения использования надлежащих доз антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий, имеющих высокий риск возникновения инсульта.

На практике рассчитывать на аналогичный результат можно при воспроизведении условий и хода проспективного контролируемого клинического испытания у сходного контингента больных. Различие в контингентах больных, у которых применяются лекарственные средства, – одна из причин несовпадения результатов различных рандомизированных контролируемых исследований, а также результатов рандомизированных контролируемых исследований и исходов применения лекарственных средств в повседневной врачебной практике. Очевидно, что проведение подобных исследований для всех категорий больных и ситуаций, с которыми сталкиваются врачи, невозможно.

СЛАЙД 10



Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1, #}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*, **}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ²



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{5, 3, 4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®^{5, 6}

¹ В сравнении с варфаринем; ² **Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥ 3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла); ³ Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; ⁴ При КЛкр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д; при КЛкр ≥ 50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛкр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТВБ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения), повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин); клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям), неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, соединительнотканной патологии, бронхоэктазах или легочном кровотечении (в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти

лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или отеком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развились симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях*, головное жжение, головная боль, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**). Почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины**), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* Регистрировались после больших ортопедических операций.

** Регистрировались при лечении ВТЗ как очень часто у женщин < 55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер АГ, Германия или Байер Хелсфор Мануфактуринг С.Р.Л., Италия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Оценка эффективности и безопасности вмешательств в рамках проспективных наблюдательных исследований позволяет изучить более широкий круг больных, встречающихся во врачебной практике. При этом наиболее информативны регистры, выполненные проспективно, по заранее разработанному протоколу, в идеале – с независимой оценкой возникновения каждого из клинически важных неблагоприятных исходов. Существенным недостатком такого рода изучения является неконтролируемая практика выбора препаратов и зачастую их доз, а при попытках сравнения нескольких вмешательств – несопоставимость сформированных групп больных по показателям, способным оказать существенное влияние на результат, из-за отсутствия рандомизации.

СЛАЙД 11

Ретроспективный анализ баз данных

Плюсы:

- широкий контингент больных
- возможность анализа очень больших когорт (включая "национальные")
- возможность длительного наблюдения

Минусы:

- не контролируется практика назначений препаратов
- не контролируется практика выбора доз
- нет исходной сопоставимости групп для сравнения
- нет контроля качества исходной информации
- часто анализ баз данных, предназначенных для немедицинских целей
- нет единообразных правил диагностики и оценки исходов
- частое использование для отбора больных и оценки исходов кодов МКБ
- неясна приверженность к лечению

Ретроспективный анализ баз данных обеспечивает еще более широкий охват больных, получавших то или иное лечение (включая всех, проживающих на данной территории), а также изучение исходов на протяжении многих лет. С другой стороны, такого рода изучение несет в себе дополнительные неясности. К перечисленным выше проблемам проспективных регистров добавляются особенности

баз данных, которые выбираются для анализа: проблемы с отбором надлежащих контингентов больных (обычно с использованием кодов МКБ), отсутствие единообразных правил диагностики и оценки исходов, неполнота информации о больных (что затрудняет их сопоставление по многим клинически важным факторам риска), отсутствие сведений о приверженности лечению и дозах применяемых лекарственных средств. Все это, как правило, не позволяет понять, за счет чего выявляется та или иная частота неблагоприятных исходов и насколько это обусловлено интересующими нас вмешательствами, а не какими-то иными, неочевидными обстоятельствами.

СЛАЙД 12

Частота больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном: проспективные исследования и ретроспективные анализы

Геморрагические осложнения	Ретроспективные анализы страховых заявок % в год (95% ДИ)	Проспективные исследования % в год (95% ДИ)	P для взаимодействия
Крупные кровотечения	6,19	1,98	0,04
Внутричерепные кровотечения	0,52	0,32	0,64
Крупные желудочно-кишечные кровотечения	4,21	0,61	<0,0001

Erin R. Weeda, C. Michael White, W. Frank Peacock & Craig I. Coleman (2016). Rates of major bleeding with rivaroxaban in real-world studies of nonvalvular atrial fibrillation patients: a meta-analysis. Current Medical Research and Opinion. DOI: 10.1185/03077955.2016.1161610

Одной из иллюстраций существующих проблем может служить анализ частоты крупных кровотечений в проспективных исследованиях ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и при ретроспективном анализе баз данных страховых заявок. В последнем случае частота крупных кровотечений и крупных желудочно-кишечных кровотечений оказалась существенно выше, чем при проспективном изучении. Очевидно, это было во многом связано с особенностями оценки тяжести

этих событий практикующими врачами, поскольку различий по частоте внутривенных кровотечений, выявление которых в наименьшей степени подвержено влиянию субъективности и разнообразия существующих классификаций, не было.

СЛАЙД 13

Частота крупных кровотечений на фоне терапии ривароксабаном значительно отличается в наблюдательных исследованиях с различным дизайном

	ROCKET-AF 2011	XANTUS 2015	Dresden 2014	Abraham 2015	Tamayo 2015	Liberte 2014	Tepper 2015
Дизайн	Проспективное RCT	Проспективное исследование	Проспективный регистр	Ретроспективный анализ страховых заявок	Ретроспективный анализ электронных заявок	Ретроспективный анализ страховых заявок	Ретроспективный анализ страховых заявок
Определенные крупные кровотечения		ISTH	ISTH	FDA Mini-Sandnet	Алгоритм Cymongram	Определено алгоритм	?
Диагнозы по МКБ-9/10 (основной/сопутствующий)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Основной и сопутствующий диагнозы	Основной диагноз	Основной и сопутствующий диагнозы	?
Частота крупных кровотечений (% в год)	3,6	2,1	3,1	Нет данных	2,86	12,79	20,2
Частота внутривенных кровотечений (% в год)	0,5	0,4	Нет данных	Нет данных	0,22	1,80	2,4
Частота крупных желудочно-кишечных кровотечений (% в год)	2,0	0,9	Нет данных	2,84	2,53	9,50	6,2

Camm AJ et al. Eur Heart J. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466; Bayer-Walendorf J et al. European Heart J. 2014; Hecker J et al. Thrombosis and Haemostasis 115:52016; Abraham NS et al. BMJ. 2015; 350: h1857; Liberte F et al. CMAJ. 2014; Tamayo S et al. Clin. Cardiol. 2015; Tepper P et al. European Heart Journal. 2015; 36 (Abstract Suppl):339

Частота крупных и внутривенных кровотечений в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании ривароксабана и проспективных регистрах с заранее оговоренным определением конечных точек заметно не различалась. При ретроспективном анализе страховых заявок частота этих событий оказалась существенно больше, особенно в тех случаях, когда критерии отбора больных, оценки конечных точек и другие особенности предпринятого изучения не оговаривались в публикации.

Все это заставляет относиться к подобному рода данным с крайней осторожностью, поскольку остается неясным, что повлияло на полученный результат: особенности отбора больных, подходы врачей к оценке значимости неблагоприятных исходов и/или внесению информации о них в базы данных.

СЛАЙД 14

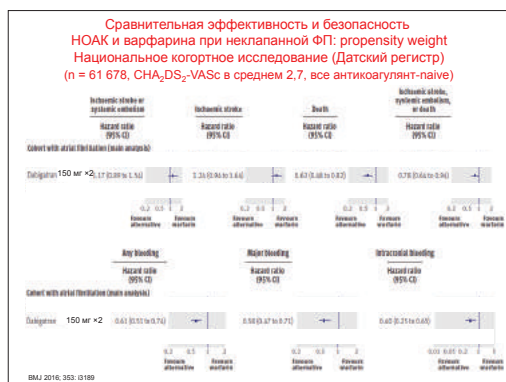


При ретроспективном анализе баз данных иногда можно оценить назначаемые дозы лекарственных средств, но, как правило, неясно, почему врачи выбирали именно их, и принимал ли больной препараты на самом деле. Так, при сопоставлении частоты использования пониженных доз пероральных антикоагулянтов прямого действия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий при ретроспективном анализе базы данных выписанных препаратов в США оказалось, что для ривароксабана она соответствует результатам проспективного рандомизированного контролируемого исследования, а для апиксабана – превышает аналогичную частоту в 5 раз. Причины подобного подхода на практике остаются неизвестными (среди возможных – стремление максимально уменьшить риск кровотечений, неверное следование изученным режимам дозирования), однако не исключено, что неоправданное снижение дозы препарата в 2 раза у больных с сохранной функцией почек может неблагоприятным образом сказаться на эффективности лечения. Так, анализ базы данных страховых заявок одной из страховых компаний в США для 41 470 больных показал, что необоснованное снижение дозы апиксабана у женщин моложе 80 лет

сопряжено с увеличением суммарной частоты ишемического инсульта и артериальных тромбозов в 7,56 раза.

Таким образом, подход к дозированию отдельных лекарственных средств на практике может существенно отличаться от изученного и рекомендованного к широкому применению, что способно заметно повлиять на результат лечения. Однако здесь тоже далеко не все очевидно. Так, в рамках представленного выше анализа необоснованное снижение дозы ривароксабана с 20 до 15 мг 1 р/сут не сказалось на эффективности и безопасности лечения.

СЛАЙДЫ 15, 16



Анализ различных баз данных может дать противоречивые результаты. Так, ретроспективный анализ большого числа страховых заявок

страховой системы Medicare в США у больных не моложе 65 лет подтверждает основные результаты сопоставления дабигатрана этексилата и варфарина в крупном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании RE-LY – при использовании преимущественно дозы 150 мг 2 р/сут ожидаются тенденция к снижению смертности, более низкая частота ишемических инсультов и внутричерепных кровотечений и более высокая – крупных желудочно-кишечных кровотечений. Однако при ретроспективном анализе баз данных, входящих в состав так называемого Датского регистра, оказалось, что дабигатрана этексилат уступает варфарину в способности снижать риск ишемического инсульта, обеспечивает меньшую частоту крупных и внутричерепных кровотечений и обладает достоверным преимуществом по влиянию на смертность. Очевидно, что часть этих находок противоречит результатам исследования RE-LY, в котором отмечалось преимущество дабигатрана этексилата по влиянию на частоту ишемического инсульта при равной с варфарином частоте крупных кровотечений.

СЛАЙД 17

Результаты применения (и сравнения) пероральных антикоагулянтов в клинической практике по данным регистров и ретроспективного анализа баз данных

- указывают на то, что происходит в реальной жизни
- трудности в понимании причин полученного результата:
 - реальные различия?
 - следствие подхода к извлечению данных?
 - следствие особенностей анализа данных?
 - следствие различий в контингентах больных?
 - следствие подходов к выбору препаратов?
 - следствие подходов к дозированию препаратов?
 - следствие различной приверженности лечению?
- не могут заменить проспективные контролируемые исследования
- могут служить основой для гипотез, нуждающихся в проверке в специально спланированных проспективных контролируемых исследованиях

Причина подобных несоответствий может быть следствием не только реальных различий в эффектах препарата в широкой

врачебной практике и в рамках проспективного рандомизированного контролируемого исследования, ставшего основой для одобрения лекарственного средства для практического использования (например, из-за различий по контингентам изученных больных), но и многочисленных особенностей, связанных с ретроспективным анализом баз данных (характер извлечения необходимой информации, ее полнота и достоверность, различия в подходах к выявлению неблагоприятных исходов). В рамках подобного изучения из больных, получающих лечение, которое хотят сопоставить, с помощью различных процедур математического анализа формируют 2 группы, максимально сопоставимые по основным факторам, способным повлиять на результат. Подобная «псевдорандомизация» не свободна от недостатков и может вносить дополнительные искажения в получаемый результат. Кроме того, даже если в базе данных удастся найти всю существенную информацию о больных, достоверность которой не вызывает сомнений, и сформировать группы сравнения, сопоставимые по исходным показателям тяжести, один фактор в любом случае окажется неконтролируемым. Это выбор врача, который в конкретной клинической ситуации предпочел то или иное лекарственное средство. Помимо характерных особенностей больного здесь могут играть роль и сложившиеся представления врача о профиле эффективности и безопасности каждого из препаратов, и стремление избежать осложнений, и предпочтения больного, и доступность того или иного лекарственного средства. Учесть этот субъективный фактор при анализе результата невозможно, и это ставит под сомнение надежность любых сопоставлений эффективности и безопасности препаратов вне специально

спланированных проспективных рандомизированных исследований.

Соответственно, понять, за счет чего при ретроспективном анализе получен тот или иной результат, бывает очень непросто.

В целом представляется, что анализ повседневной врачебной практики, безусловно, важен для понимания особенностей использования и результатов широкого применения рекомендуемых лечебных подходов. Однако по степени неопределенности в отношении того, что же в итоге повлияло на полученный результат, такого рода изучение намного превосходит проспективные рандомизированные контролируемые исследования и анализ подгрупп в рамках таких исследований. Поэтому несовпадение данных проспективного контролируемого изучения и результатов анализа повседневной врачебной практики не должно рассматриваться как опровержение фактов, полученных на ограниченном круге тщательно отобранных больных, наблюдаемых по определенному протоколу, а как повод задуматься о причинах выявленных несовпадений, которые далеко не всегда очевидны и могут заключаться не только в несовпадениях контингентов больных и особенностях их наблюдения, но и в различии подходов к дозированию препаратов, а также особенностях сбора и анализа данных. Очевидно, самое разумное, что можно сделать по результатам подобного анализа, – задуматься о проверке возникших гипотез в рамках проспективного контролируемого изучения, позволяющего провести прямое сопоставление эффективности и безопасности различных лекарственных средств.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



О.О. Шахматова, А.Л. Комаров

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

ПРАСУГРЕЛ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Прасугрел представляет собой тиенопиридин третьего поколения, обеспечивающий по сравнению с клопидогрелом более быстрое наступление эффекта, меньшую вероятность нечувствительности к действию препарата, большую степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Прасугрел следует назначать следующим категориям пациентов: 1) больным с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергаемым первичным чрескожным коронарным вмешательствам; 2) пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST, которым был выполнен тромболитический, но планируется проведение отсроченного ЧКВ; 3) пациентам с ОКС без подъема сегмента ST с известной коронарной анатомией, которым планируется проведение ЧКВ; 4) пациентам, перенесшим тромбоз стента на фоне приема клопидогрела. Назначение прасугрела может быть рассмотрено и у больных со стабильной ИБС в случае высокого риска тромбоза стента после планового ЧКВ. Следует избегать назначения этого препарата пациентам с инсультом или ТИА в анамнезе, а также больным старше 75 лет и массой тела менее 60 кг. Наилучшие результаты применения прасугрела ожидаются у больных младше 60 лет, с ИМ с подъемом сегмента ST, сопутствующим сахарным диабетом, клиренсом креатинина не ниже 60 мл/мин. В статье также рассмотрены современные представления о «деэскалации» терапии прасугрелом, представлены опубликованные к настоящему моменту данные о сравнительной эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора.

Ключевые слова: прасугрел, тиенопиридин, тромбоз стента, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда, кровотечения, деэскалация.

O.O. Shakhmatova, A.L. Komarov

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budget Organization «National Medical Research Centre of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

PRASUGREL FOR THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROMES AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

Prasugrel is a third-generation thienopyridine that provides earlier onset of action, has a reduced probability of insensitivity to the drug, a greater degree of inhibition of ADP-induced platelet aggregation compared to clopidogrel. Prasugrel should be prescribed to the following categories of patients: 1) patients with ST-segment elevation ACS who undergo primary percutaneous coronary interventions; 2) patients with ST-segment elevation ACS, who underwent thrombolysis, but scheduled to receive delayed PCI; 3) patients with non ST-segment elevation ACS with a known coronary anatomy, which are scheduled to receive PCI; 4) patients who had stent thrombosis due to clopidogrel resistance. Prasugrel may be considered in patients with stable coronary artery disease if they are at high risk of stent thrombosis after a planned PCI. One should avoid prescribing this drug to patients with a history of stroke or TIA, as well as to patients 75 years or older, with body weight less than 60 kg. The best results for the use of prasugrel are expected in patients younger than 60 years old, with ST segment elevation MI, concomitant diabetes mellitus, creatinine clearance of at least 60 ml/min. The article also discusses current ideas about the «de-escalation» of prasugrel therapy, presents recently published data on the comparative efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor.

Keywords: prasugrel, thienopyridine, stent thrombosis, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, myocardial infarction, bleeding, de-escalation.

Прасугрел представляет собой тиенопирин третьего поколения. Препарат после перорального приема быстро всасывается, гидролизруется эстеразами кишечника и плазмы крови до неактивного метаболита – тиолактона, который в дальнейшем окисляется цитохромами печени за один этап до фармакологически активного метаболита. Преимущественно метаболизм осуществляется цитохромами CYP3A4 и CYP2B6. Поскольку цитохром CYP2C19 лишь в незначительной степени участвует в активации пролекарства, которым является прасугрел, генетический полиморфизм этого цитохрома не оказывает клинически значимого влияния на эффективность прасугрела. В дальнейшем активный метаболит прасугрела специфически необратимо связывается с рецептором P2Y₁₂, блокируя сайт связывания последнего с АДФ. Тем самым происходит ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. От момента приема прасугрела до ингибирования агрегации > 50% тромбоцитов проходит порядка 30 мин. Таким образом, прием прасугрела по сравнению с клопидогрелом обеспечивает генерацию большей доли активного метаболита, меньшую вариабельность концентрации, более быстрое наступление эффекта, меньшую вероятность нечувствительности к действию препарата, большую степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (что было показано в том числе у пациентов, резистентных к клопидогрелу) [1].

МЕСТО ПРАСУГРЕЛА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Согласно действующим клиническим рекомендациям, прасугрел следует назначать следующим категориям пациентов: 1) больным с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергаемым первичным чрескожным коронарным вмешательствам [2, 3]; 2) пациентам с ОКС с подъемом

сегмента ST, которым был выполнен тромболизис, но планируется проведение отсроченного ЧКВ [2, 3]; 3) пациентам с ОКС без подъема сегмента ST с известной коронарной анатомией, которым планируется проведение ЧКВ [4, 5]; 4) пациентам, перенесшим тромбоз стента на фоне приема клопидогрела (в т.ч. больным со стабильной ИБС) [6]; 5) больным со стабильной ИБС и высоким риском тромбоза стента после планового ЧКВ [6]. Прасугрел не рекомендовано назначать больным с ОКС без подъема сегмента ST, у которых выбрана стратегия медикаментозного лечения. Нагрузочная доза прасугрела составляет 60 мг, поддерживающая – 10 мг/сут однократно. Противопоказаниями к назначению прасугрела являются: активное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, а также перенесенный ранее ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА). Препарат с осторожностью следует назначать у лиц старше 75 лет, а также у больных с массой тела менее 60 кг. У этих пациентов поддерживающая доза должна быть снижена до 5 мг/сут. Прасугрел назначается в комбинации с аспирином в дозе 75–162 мг/сут. После ОКС и ЧКВ длительность двойной терапии прасугрелом и аспирином должна составлять не менее 12 мес. независимо от типа стента, однако в случае высокого риска кровотечения (либо развития клинически значимого кровотечения) длительность приема прасугрела в отдельных случаях может быть снижена до 6 мес. Если пациент хорошо переносит двойную антитромбоцитарную терапию без развития геморрагических осложнений, она может быть продолжена более 12 мес. (класс рекомендаций для последнего тезиса составляет IIb). Прасугрел не следует назначать в комбинации с пероральными антикоагулянтами, в т.ч. в рамках тройной антитромботической терапии у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий. Подробно практические аспекты

ТАБЛИЦА 1. Прасугрел в лечении пациентов с ИБС согласно клиническим рекомендациям [2–6]	
Клиническая ситуация, являющаяся основанием для назначения прасугрела	Особенности назначения препарата
ОКС с подъемом сегмента ST, первичное ЧКВ	В случае отсутствия признаков высокого риска кровотечения прасугрел предпочтительнее клопидогрела в качестве ингибитора рецептора P2Y12. Препарат следует назначать до ЧКВ или по крайней мере во время эндоваскулярного вмешательства в нагрузочной дозе 60 мг. Далее прасугрел следует принимать в поддерживающей дозе 10 мг/сут
ОКС с подъемом сегмента ST, ЧКВ после тромболитика	В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, прасугрел может быть назначен через 48 ч после введения тромболитика при условии, что в предшествующие 24 ч пациент не получал нагрузочную дозу клопидогрела. (В рекомендациях ACCF / AHA 2013 г. есть уточнение: прасугрел можно назначать перед ЧКВ через 48 ч после тромболитика в случае введения фибрин-неспецифичных препаратов, через 24 ч – после введения фибрин-специфичных тромболитиков). Прасугрел следует назначать в нагрузочной дозе 60 мг однократно, далее по 10 мг/сут
ОКС без подъема сегмента ST, инвазивная стратегия лечения (ЧКВ)	В случае отсутствия признаков высокого риска кровотечения прасугрел предпочтительнее клопидогрела в качестве ингибитора рецептора P2Y12. Прасугрел может быть назначен пациентам с известной коронарной анатомией (когда коронароангиография уже выполнена), которые еще не начали принимать клопидогрел. Прасугрел назначают в нагрузочной дозе 60 мг однократно уже во время ЧКВ (предварительно препарат принимать не следует в связи с повышением риска кровотечений, а также имеющейся вероятностью проведения коронарного шунтирования, перед которым прасугрел должен быть отменен за 7 сут). Длительность лечения прасугрелом составляет не менее 12 мес.
Тромбоз стента	В данном случае вместо клопидогрела должны применяться наиболее сильные ингибиторы рецепторов P2Y12 – прасугрел или тикагрелор
Плановая ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС при высокой вероятности развития тромбоза стента	Возможно, целесообразно применение прасугрела или тикагрелора в комбинации с аспирином при наличии факторов, предсказывающих высокий риск тромбоза стента (тромбоз стента в анамнезе, высокое значение индекса SYNTAX, большое число или протяженность стентов, бифуркационное стентирование и т. п.) при низком риске кровотечений (класс рекомендаций IIb)

терапии прасугрелом в зависимости от конкретных показаний представлены в *таблице 1*.

Таким образом, основная ниша для применения прасугрела – ЧКВ у пациентов с ОКС.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРАСУГРЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ОКС, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЯЕТСЯ ЧКВ

Прасугрел сравнивался с клопидогрелом у пациентов с ОКС, которым планировалось проведение ЧКВ, в рамках рандомизированного исследования TRITON-TIMI 38 [7]. В исследование включались пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST (n = 3 534), а также больные с ОКС

без подъема сегмента ST высокого и умеренного риска (n = 10 074). Пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST включались в первые 12 ч от возникновения симптомов, при условии планирующегося первичного ЧКВ, либо в течение 14 сут после проведения тромболитика и при запланированном отсроченном ЧКВ. Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST включались при условии наличия одного из дополнительных факторов: ангинозный приступ длительностью 10 мин или более в течение предшествующих 72 ч, индекс риска TIMI ≥ 3 , отклонение сегмента ST от изолинии на 1 мм и более, повышение уровня маркеров некроза миокарда. Помимо стандартных критериев

исключения, принятых в исследованиях, изучающих антитромботические препараты, условием, не позволяющим включить пациента в исследование TRITON, был факт приема любого тиенопиридина в течение 5 предшествующих суток.

Нагрузочная доза исследуемых препаратов (prasugrel 60 мг или clopidogrel 300 мг) могла быть назначена пациенту в любое время от рандомизации до момента по прошествии 1 ч после окончания ЧКВ. Поскольку исследование предполагало обязательное выполнение ЧКВ, рандомизация проводилась при условии уже известной коронарной анатомии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а также у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, которым провели тромболизис. До проведения коронароангиографии включались только пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST, у которых проведение первичной ЧКВ было высоковероятно. Если коронарная анатомия пациента была известна, исследуемые препараты могли назначаться за 24 ч до ЧКВ (как можно быстрее после рандомизации).

После проведения ЧКВ все пациенты получали сравниваемые препараты в поддерживающих дозах – prasugrel 10 мг 1 р/сут, clopidogrel 75 мг 1 р/сут. Длительность наблюдения составила от 6 до 15 мес. Первичная конечная точка по эффективности представляла собой комбинацию частоты наступления смерти от сердечно-сосудистых осложнений, нефатального ИМ и нефатального инсульта. В качестве вторичных конечных точек регистрировалась частота ишемических неблагоприятных событий, тромбоза стента, повторных госпитализаций в связи с рецидивом стенокардии, а также повторной реваскуляризации целевого сосуда. Отдельно был запланирован анализ частоты неблагоприятных событий за первые 3 сут наблюдения, а также за оставшийся период времени, начиная с 4-х сут. Основные конечные

точки по безопасности – частота не связанных с коронарным шунтированием (КШ) больших кровотечений, частота не связанных с КШ жизнеугрожающих кровотечений, а также частота больших и малых кровотечений (во всех случаях использовались критерии TIMI).

Медиана длительности приема исследуемых препаратов составила 14,5 мес. Сравнимые группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, а также параметрам проведения эндоваскулярного вмешательства. ЧКВ было выполнено 99% включенных пациентов, у 94% проведено стентирование коронарных артерий, 47% больных были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Исследуемые препараты были назначены до ЧКВ в 25% случаев, во время и сразу после ЧКВ – у 74% больных, в период времени более 1 ч после ЧКВ – у 1% больных.

Частота первичной конечной точки у получающих prasugrel была достоверно ниже по сравнению с получающими clopidogrel как в когорте больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ОШ 0,79, 95% ДИ 0,65–0,97, $p = 0,02$), так и в когорте больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,73–0,93, $p = 0,002$). Во всей группе пациентов, получавших prasugrel, частота первичной конечной точки тоже была ниже в сравнении с группой clopidogrel – ОШ составило 0,81, 95% ДИ 0,73–0,90, $p < 0,001$. Преимущества prasugrel были в первую очередь обусловлены снижением частоты развития повторного ИМ (частота последнего за весь период наблюдения составила 7,4% в группе prasugrel, 9,7% в группе clopidogrel, ОШ 0,76, 95% ДИ 0,67–0,85, $p < 0,001$). Также прием prasugrel снижал частоту ИМ, за которой последовала смерть пациента от сердечно-сосудистых причин (нарушения ритма сердца, застойная СН, шок, внезапная смерть) – 0,4% против 0,7% соответственно (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,93, $p = 0,02$). Общая частота

смерти от сердечно-сосудистых причин, а также частота инсульта в сравниваемых группах не различались.

По итогам анализа в подгруппах наибольшие преимущества от лечения прасугрелом были выявлены у пациентов мужского пола, у больных младше 65 лет, у страдающих сахарным диабетом, а также в случае отсутствия снижения клиренса креатинина <60 мл/мин.

Прием прасугрела ассоциировался с меньшей частотой экстренных повторных реваскуляризаций целевого сосуда за весь период наблюдения (ОШ 0,66, 95% ДИ 0,54–0,81, $p < 0,001$). Частота подтвержденного и вероятного тромбоза стента (по критериям Academic Research Consortium) у получавших прасугрел пациентов была более чем вдвое ниже по сравнению с группой клопидогрела – 1,1% против 2,4% (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,36–0,64, $p < 0,001$). При этом прасугрел одинаково эффективно предотвращал эпизоды тромбоза стентов у тех больных, которым имплантировались только голометаллические стенты (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,35–0,77, $p < 0,001$), либо хотя бы один стент с лекарственным покрытием (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,28–0,66, $p < 0,001$).

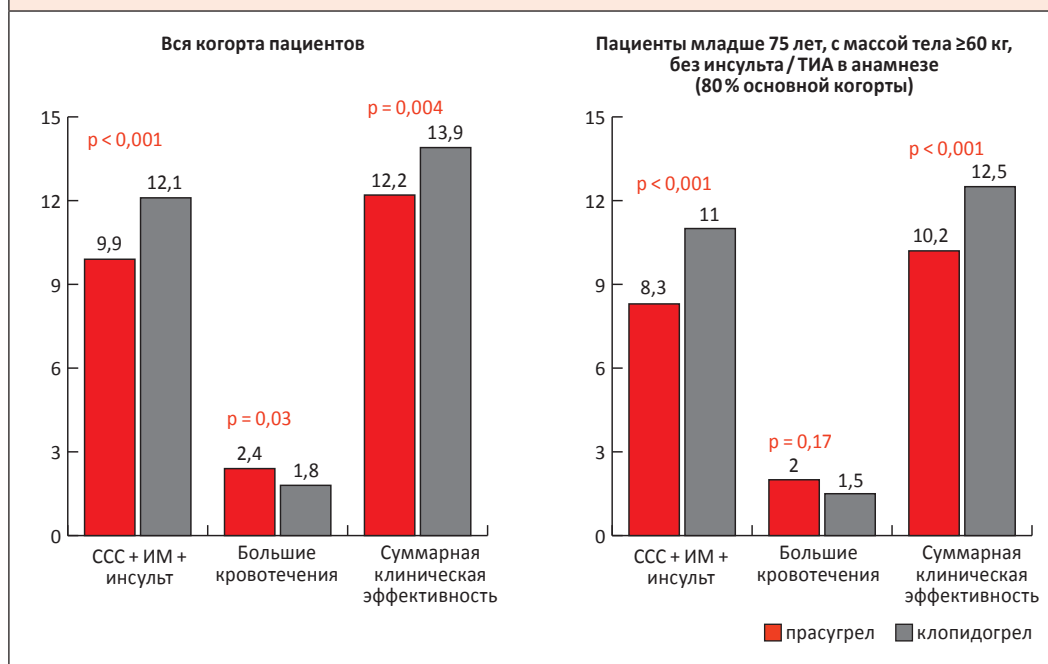
Будучи более мощным по сравнению с клопидогрелом антитромботическим средством, прасугрел закономерно увеличивал частоту геморрагических осложнений. Так, не связанные с КШ большие кровотечения в группе прасугрела регистрировались в 2,4% случаев, в группе клопидогрела – в 1,8% случаев (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,03–1,68, $p = 0,03$). Также у получающих прасугрел чаще развивались жизнеугрожающие и фатальные кровотечения: соответственно, 1,4% против 0,9% (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,08–2,13, $p = 0,01$) и 0,4% против 0,1% (ОШ 4,19, 95% ДИ 1,58–11,11, $p = 0,002$). Частота внутречерепных кровотечений достоверно не различалась. Общая частота больших и малых кровотечений в группе прасугрела была выше на 31% ($p = 0,002$).

Несмотря на значительное увеличение частоты геморрагических осложнений, суммарная клиническая эффективность применения исследуемых препаратов, оцененная по общей частоте сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и больших кровотечений, оказалась в пользу прасугрела – 12,2% против 13,9%, ОШ 0,87, 95% ДИ 0,79–0,95, $p = 0,004$. Смерть от сердечно-сосудистых причин и больших кровотечений была зафиксирована у 2,4% пациентов, получавших клопидогрел, и 2,2% больных, получавших прасугрел ($p = 0,59$).

Учитывая достаточно высокую частоту геморрагических осложнений, авторы провели серию дополнительных анализов, направленных на выявление подгрупп пациентов, у которых суммарная клиническая эффективность применения прасугрела могла быть ниже, чем во всей когорте пациентов. Были выявлены 3 такие подгруппы: 1) пациенты, ранее перенесшие инсульт или ТИА (прием прасугрела наносил вред таким пациентам: суммарная частота ишемических осложнений и больших кровотечений на фоне прасугрела была в 1,5 раза выше по сравнению с принимающими клопидогрел – ОШ 1,54, 95% ДИ 1,02–2,32, $p = 0,04$); 2) пациенты старше 75 лет и 3) больные с массой тела менее 60 кг (в двух последних подгруппах прием прасугрела не приносил дополнительной пользы по сравнению с клопидогрелом). Во всех случаях отсутствие пользы от приема прасугрела было обусловлено повышением риска кровотечений.

При исключении этих пациентов (порядка 20% всей когорты) из анализа результаты лечения прасугрелом по сравнению с клопидогрелом оказались намного более выигрышными: ОШ частоты первичной конечной точки составило 0,74 (95% ДИ 0,66–0,84, $p < 0,001$), частота больших кровотечений между группами достоверно не различалась (ОШ 1,24, 95% ДИ 0,91–1,69, $p = 0,17$), а суммарная клиническая эффективность в значительно большей

РИСУНОК 1. Эффективность и безопасность применения прасургрела в сравнении с клопидогрелом во всей когорте исследования TRITON, а также после исключения пациентов с инсультом / ТИА в анамнезе, массой тела менее 60 кг и больных старше 75 лет [7]



степени демонстрировала преимущества прасургрела (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,71–0,89, $p < 0,001$) (рис. 1).

Исходя из полученных результатов, прасургрел противопоказан пациентам, перенесшим ранее инсульт или ТИА. У больных с массой тела менее 60 кг, а также у пациентов старше 75 лет назначение прасургрела нецелесообразно. Если по каким-либо причинам врач считает необходимым назначить прасургрел пациентам данных категорий, доза препарата должна быть снижена до 5 мг/сут.

После того, как применение прасургрела у пациентов с ОКБ после ЧКВ было внесено в рекомендательные документы медицинских сообществ, авторы выполнили дополнительный анализ результатов исследования TRITON, включив в него только пациентов,

принимавших прасургрел в соответствии с клиническими рекомендациями [8]. Таким образом, в анализ не включались больные старше 75 лет, весом менее 60 кг, ранее перенесшие инсульт или ТИА; длительность приема прасургрела не должна была быть меньше 12 мес. (хотя первоначальный протокол исследования TRITON допускал минимальное время приема прасургрела, равное 6 мес.). Анализировались неблагоприятные события за 12 мес. наблюдения. Всего таких пациентов оказалось 10 804 (27% – с ИМ с подъемом сегмента ST, 73% – с ОКБ без подъема сегмента ST). Через 12 мес. наблюдения частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) составила 7,8% в группе прасургрела и 10,5% в группе клопидогрела (ОШ 0,73, $p < 0,001$). Частота тромбоза стентов снижалась

на 57% (0,9% в группе прасугрела против 2,1% в группе клопидогрела, $p < 0,001$). При этом частота не связанных с КШ больших кровотечений в группе прасугрела была несколько выше (2,2% против 1,8%), однако эти различия не достигли критериев достоверности ($p = 0,1$).

ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПРАСУГРЕЛА

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и высокой вероятностью проведения первичной ЧКВ прасугрел может быть назначен до проведения коронарной ангиографии (КАГ). А вот у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST прасугрел не назначают до тех пор, пока не будет известна коронарная анатомия. Подобная тактика основывается на дизайне исследования TRITON [7], который был спланирован с целью снижения риска кровотечений, ассоциированных с КШ, а также на результатах исследования ACCOAST [9]. Напомним, что после приема нагрузочной дозы прасугрел продолжает действовать в течение 7 сут. Если у пациента, принявшего прасугрел, по данным КАГ выявляется поражение, требующее срочного проведения КШ, операция должна быть отложена на 1 нед., либо ее проведение сопряжено с повышением риска кровотечений.

Эффективность и безопасность назначения прасугрела до проведения КАГ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST оценивались в рамках рандомизированного исследования ACCOAST, включившего 4033 пациентов. В 1-й группе больные получали 30 мг прасугрела до КАГ, еще 30 мг – после получения информации о коронарной анатомии (перед ЧКВ). Во 2-й группе пациенты получали сразу 60 мг прасугрела перед ЧКВ, когда КАГ уже была выполнена. В 1-й группе среднее время от приема первой дозы прасугрела до выполнения ЧКВ составило 4,3 ч. У 69% больных

было выполнено ЧКВ, у 6% – хирургическая реваскуляризация миокарда, остальные получали медикаментозное лечение. Через 7 дней частота комбинированной конечной точки, отражающей ишемические осложнения (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт, экстренная повторная реваскуляризация или потребность в «спасительном» использовании ингибиторов GPIIb/IIIa) между группами не различалась (ОШ 1,02, 95% ДИ 0,84, 1,25), $p = 0,81$; через 30 дней наблюдения также не было различий по частоте ишемических осложнений. А вот частота больших кровотечений (TIMI) в группе предварительного лечения прасугрелом была выше (соответственно 2,6% против 1,4%; ОШ 1,90, (95% ДИ 1,19, 3,02), $p < 0,006$).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРАСУГРЕЛА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЧКВ

Как мы уже указывали выше, в рамках исследования TRITON был проведен заранее запланированный анализ эффективности и безопасности проводимой терапии в первые 3 сут от момента рандомизации и за весь оставшийся период наблюдения [7, 10]. Было показано, что достоверные различия по частоте первичной конечной точки между группами были достигнуты уже к 3 сут наблюдения: сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт регистрировались у 4,7% пациентов группы прасугрела и 5,6% пациентов группы клопидогрела (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,73–0,90, $p < 0,001$). Абсолютная разница по частоте ишемических неблагоприятных событий составила 0,9%. За оставшийся многомесячный период наблюдения частота первичной конечной точки в группе прасугрела составила 5,6%, в группе клопидогрела – 6,9% (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,70–0,93, $p = 0,003$), т.е. в абсолютных значениях дополнительное преимущество

прасугрела в отношении профилактики ишемических осложнений составило еще 1,3%. Таким образом, количество предотвращенных ишемических событий за счет назначения прасугрела было близким за первые 3 сут после ЧКВ и за последующие 14,5 мес. лечения. Очень наглядно данная тенденция прослеживается при анализе кривых Каплана – Мейера, отражающих суммарную частоту первичной конечной точки по эффективности (верхние кривые на *рисунке 2*): кривые резко расходятся в первые сутки наблюдения, а затем их расхождение носит гораздо более плавный характер.

Динамика частоты развития кровотечений выглядит несколько иначе: большие кровотечения в первые 3 сут на фоне приема прасугрела возникали несколько чаще, однако эти различия не достигли критериев достоверности (0,4% против 0,3%, ОШ 1,38, 95% ДИ 0,79–2,41, $p=0,26$). В дальнейшем разрыв по частоте больших кровотечений вырос и достиг критериев достоверности: за период

времени с 4 сут до конца наблюдения частота больших кровотечений составила 1% против 0,6%, $p=0,03$.

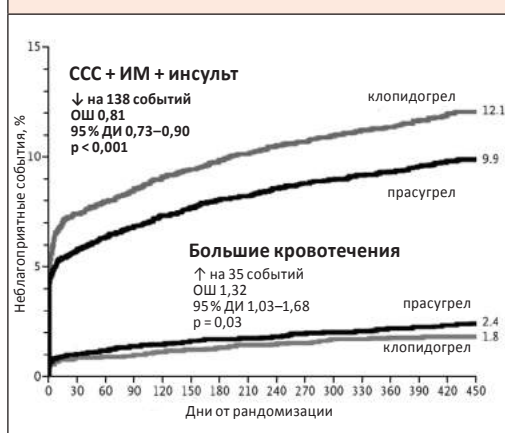
Таким образом, на первые 3 сут после ЧКВ приходится 40,9% всего «выигрыша» прасугрела по частоте ишемических осложнений и лишь 20% всех «дополнительных» кровотечений по сравнению с клопидогрелом. Прием прасугрела в этот период времени особенно целесообразен у пациентов с ОКС.

СТРАТЕГИЯ «ДЕЭСКАЛАЦИИ» ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ P2Y12

Несмотря на сохраняющиеся преимущества прасугрела при длительной терапии после ОКС, описанные временные особенности действия данного препарата лежат в основе стратегии ранней «деэскалации» терапии тиенопиридинами – замены прасугрела на клопидогрел, выбираемой многими лечащими врачами в реальной клинической практике [11]. Чаще всего подобная замена обусловлена относительной дешевизной дженериков клопидогрела, бесплатным предоставлением клопидогрела в рамках страховых систем некоторых стран либо опасениями, связанными с повышенным риском кровотечений на фоне длительной терапии прасугрелом.

Данные регистров показывают, что подобная деэскалация имеет место уже у 5–14% больных еще во время пребывания в стационаре [12–17]. Чаще всего это пациенты, не застрахованные в системе добровольного страхования, имеющие факторы риска геморрагических осложнений. После выписки из стационаров 5–7% больных также меняют ингибиторы рецепторов P2Y12 (чаще в сторону деэскалации) [18]. Данные регистра SCOPE [19] показали, что ранняя деэскалация терапии тиенопиридинами приводит к увеличению частоты ишемических осложнений без снижения риска кровотечений.

РИСУНОК 2. Кривые Каплана – Мейера, отражающие суммарную частоту первичных конечных точек по эффективности и безопасности в зависимости от принимаемого препарата [10]



Недавно были опубликованы результаты двух относительно небольших исследований, изучающих последствия подобной деэскалации. Французское одноцентровое исследование TOPIC [20] включило 646 пациентов с ОКС, получавших комбинацию аспирина с прасугрелом (57%) или тикагрелором (43%) после ЧКВ. У 91% больных были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Через 1 мес. терапии половина пациентов, рандомизированных в группу деэскалации, начинала получать клопидогрел вместо более мощных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂, другая половина пациентов продолжала принимать стандартную терапию в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Через 1 год наблюдения частота комбинированной конечной точки – смерть/инсульт/экстренная реваскуляризация/кровотечения по классификации BARC \geq 2 в группе деэскалации терапии регистрировалась вдвое реже: 13,4% против 26,3%, ОШ 0,48; 95% ДИ 0,34–0,68. Частота ишемических осложнений между группами достоверно не различалась и составила, соответственно, 11,5% против 9,3%, ОШ 0,80; 95% ДИ 0,50–1,29. Различия в частоте первичной конечной точки были достигнуты за счет кровотечений по классификации BARC (14,9% против 4,0%; ОШ 0,30; 95% ДИ 0,18–0,50), причем эти преимущества были обусловлены малыми кровотечениями, а число больших кровотечений по классификации BARC и TIMI между группами достоверно не различалось.

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование TROPICAL-ACS [21] проводилось с целью сравнения стандартной схемы лечения пациентов с ОКС после ЧКВ (прасугрел и аспирин в течение 12 мес., n = 1306) со стратегией лечения, подразумевающей контролируемую деэскалацию терапии

тиенопиридинами (n = 1304). Во 2-й группе пациентов через 1 нед. лечения прасугрелом пациентов переводили на лечение клопидогрелом, через 7 дней определяли функциональную активность тромбоцитов. Если на фоне клопидогрела степень ингибирования агрегационной активности тромбоцитов была достаточной, пациенты продолжали получать клопидогрел, в противном случае (таких больных оказалось 40%) их вновь переводили на прасугрел. Через 1 год наблюдения частота комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть/ИМ/инсульт/кровотечения по классификации BARC \geq 2 была зарегистрирована у 7% пациентов группы деэскалации и у 9% пациентов контрольной группы (p для критериев того, что стратегия деэскалации не хуже стандартного лечения, составило 0,0004, для превосходства стратегии деэскалации – 0,12). При раздельном анализе ни частота ишемических осложнений, ни частота кровотечений между группами достоверно не различались.

Важно отметить, что статистическая мощность обоих приведенных исследований недостаточна для того, чтобы адекватно оценить влияние смены тиенопиридина на частоту ишемических осложнений. По этой причине рекомендации по двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС после ЧКВ остаются на данном этапе неизменными.

Тем не менее если по какой-либо причине врач принимает решение о замене одного ингибитора рецептора P2Y₁₂ на другой, следует проводить эту замену в соответствии с правилами, изложенными в Европейских рекомендациях по двойной антитромбоцитарной терапии 2017 г. (рис. 3) [6]. Следует помнить, что все схемы перехода с участием прасугрела являются продуктом экспертного мнения и не изучены в рамках каких-либо клинических испытаний.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧКВ



ИЗУЧЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТА, ЗАЩИТА ДЛЯ ПАЦИЕНТА¹

Эффиент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем²
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем²
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором^{3,4}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,499/10,98 мг, соответствует прасугрелу (исовантин) 5,00/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрезкожная коронарная ангиопластика. Пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБСТ), которым планируется чрезкожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда со подъемом сегмента ST (ИМБСТ), которым планируется первичная или отложенная чрезкожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при остром коронарном синдроме (ОКС).

Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Неудобно разжевывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациентам с ИМБСТ/НС, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрезкожная коронарная ангиопластика, прекращаемое проведение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышению риска тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуются лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг, могут расширяться ежедневная поддерживающая доза до 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется.

Пациентам с печеночной недостаточностью. Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс A и B по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки не рекомендуются, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

Противопоказания. Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата, состоящая с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при печеночной язве), пре-

существующее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе тяжелой печеночной недостаточности (класс C по шкале Чайлд-Пью); дефицит плазмы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Специальные указания. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и гемолитической анемией, нарушением функции почек и гемолитической анемией. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациенты с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентам с АКШ или другим хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед длительной коронарной ангиопластикой, увеличился риск больших или малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрезкожной коронарной ангиопластики. Геморрагическая готовность, включая ангионевротический отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с различной гиперчувствительностью к другим тиазидионам в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Взаимодействие с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых пациентов прасугрел на 23 % снижает эффект гидроксипропиона

- метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выражен только тогда, когда препарат применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимся исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментом цитохрома P450, включая статины, или стероидами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дилтиазолом и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов.

Беременность и период грудного вскармливания. Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующие высокой скорости психических и физических реакций⁵. Не установлено.

Побочные действия. Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов).

Кровотечение не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧ, требующие интубационных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы), малые кровотечения по TIMI. Кровотечение не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

Побочные реакции геморрагического характера. Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0,1% и <1%); кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%); гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%); носовое кровотечение; нечасто (>0,1% и <1%); кровоизлияние

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%); желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0,1% и <1%); диспепсия; кровоизлияние, кровоизлияние из десны, кровоизлияние стула (гематоиды), забрюшинное кровоизлияние. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); экхимоз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%); гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%); гематома в месте инъекции, сыпь, кровоизлияние в месте инъекции. Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%); ушиб; нечасто (>0,1% и <1%); подкожная гематома, кровоизлияние после проведения процедуры.

Побочные реакции негеморрагического характера. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%); анемия; редко (>0,01% и <0,1%); тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 × 10⁹/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

Спонтанные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0,01% и <0,1%. Тромботическая пурпура встречалась с частотой <0,01%.

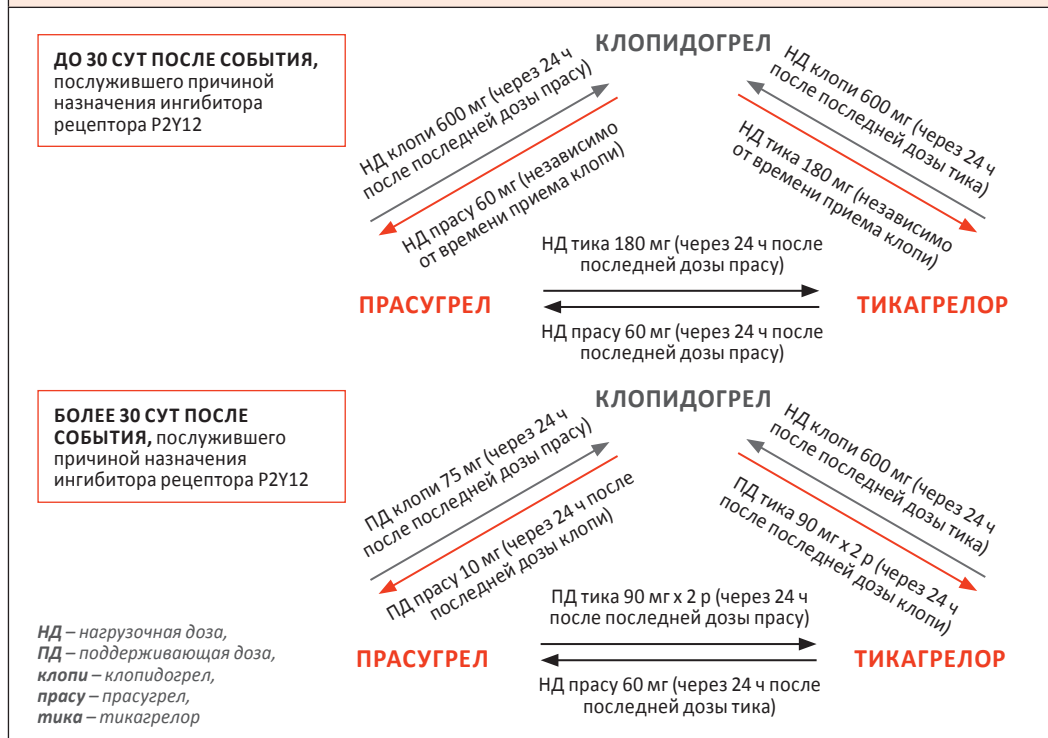
Передозировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство является антиагрегантом рецепторов класса P2Y₁₂ в аденозиндифосфату (АДП) и способствует этому ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. АО «Сервьер», Россия, www.servier.ru. Номер регистрационного удостоверения:



1. Robert Wilcox et al. Current Medical Research and Opinion, 30:11, 2193–2205. 2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357(20):2001–15. 3. Samer D, Saini, Philip Schoenfeld, Kellee KauBach, Marla C Dubinsky. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases (Влияние частоты приема лекарственных препаратов на соблюдение плана лечения при хронических заболеваниях). 2009;06(01) 4. Эффиент. Инструкция по применению.

РИСУНОК 3. Алгоритм смены ингибиторов рецептора P2Y12 в острой и хронической стадии лечения пациентов с ОКС

ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ПРАСУГРЕЛА И ТИКАГРЕЛОРА: ПРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТААНАЛИЗЫ, РЕГИСТРЫ

Крупномасштабного рандомизированного клинического исследования достаточной статистической мощности, которое напрямую сравнивало бы прасугрел с тикагрелором, не проводилось. Врачам приходилось косвенно сопоставлять результаты исследований TRITON-TIMI 38, с одной стороны, и PLATO – с другой. Создавалось впечатление, что применение тикагрелора целесообразнее. Тем не менее в актуальных клинических рекомендациях класс рекомендаций и уровень доказательности для применения

обоих препаратов одинаковы (за исключением пациентов с перенесенным ранее инсультом).

За последние годы было проведено несколько относительно небольших прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности применения прасугрела и тикагрелора у пациентов с ОКС и ЧКВ. Пожалуй, самое крупное из них – исследование PRAGUE-18 [22]. Исследование многоцентровое рандомизированное проспективное открытое, включившее в себя 1 230 пациентов. Интересно, что по своему дизайну оно исходно было спланировано для доказательства преимущества тикагрелора, однако этих преимуществ выявлено не было. В исследование включались пациенты с острым

ИМ и показаниями к первичному ЧКВ. Диагноз ИМ верифицировался по ЭКГ-критериям, включались больные с ОКС с подъемом сегмента ST и больные очень высокого риска с ОКС без подъема сегмента ST. Сразу после рандомизации пациенты получали нагрузочную дозу прасугрела (60 мг) или тикагрелора (180 мг), после чего выполнялось ЧКВ. Если у пациента группы прасугрела ЧКВ не выполнялось (0,8% всех больных), его переводили на прием клопидогрела. В дальнейшем пациенты в течение 12 мес. получали прасугрел или тикагрелор в поддерживающих дозах в комбинации с аспирином 100 мг/сут. Поскольку исследование было академическим и исследуемые препараты спонсором не предоставлялись, ряд пациентов после выписки (не менее чем через 7 сут) могли быть переведены на клопидогрел лечащим врачом. По этой причине авторы оценивали частоту неблагоприятных событий в течение первых 7 дней от рандомизации (или в момент выписки, если она происходила ранее) – периода, ассоциирующегося с максимальным риском неблагоприятных событий у пациентов с ОКС. Первичная конечная точка исследования представляла собой комбинацию смерти от всех причин, повторных ИМ, инсультов, серьезных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии или продления госпитализации, а также экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда в течение 7 сут от момента рандомизации. Помимо этого, оценивались частота тромбоза стента, а также частота комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт в течение 30 дней и 12 мес.

Вопреки ожиданию авторов исследования, частота первичной конечной точки между группами не различалась и составила в группе прасугрела 4%, в группе тикагрелора – 4,1% (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,55–1,73, $p=0,939$). Не различалась также частота каждого из компонентов первичной конечной точки.

Через 30 дней частота комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт также достоверно не различалась (соответственно, 2,7% против 2,5%, ОШ 1,06, $p=0,864$). Не было выявлено различий и по частоте кровотечений, не связанных с КШ (ни по классификации BARC, ни по классификации TIMI). При анализе в подгруппах тоже не было выявлено каких-либо преимуществ того или иного препарата.

В течение 1 года 34,1% пациентов группы прасугрела и 44,4% – группы тикагрелора ($p=0,003$) перешли на прием клопидогрела преимущественно по экономическим соображениям [23]. В целом эти пациенты характеризовались меньшим риском ишемических осложнений. За год наблюдения сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт произошли у 6,6% пациентов группы прасугрела и 5,7% пациентов группы тикагрелора ($p=0,503$). Не было выявлено статистически значимых различий по частоте сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, общей смертности, подтвержденного тромбоза стента, а также кровотечений (в т.ч. больших).

В 2017 г. были опубликованы данные двух метаанализов, включивших небольшие рандомизированные исследования, напрямую сравнивающие прасугрел и тикагрелор. В метаанализ Bundhun et al. [24] вошло 4 исследования с общей численностью пациентов, равной 563. Было показано, что у пациентов с ОКС прасугрел и тикагрелор сравнимы по частоте смерти (ОШ 1,52, 95% ДИ 0,42–5,45, $p=0,52$), а также по частоте ИМ, инсульта, тромбоза стента и кровотечений. В метаанализ Sakurai et al. [25] вошли данные из 12 рандомизированных исследований с общей численностью пациентов 2068. Максимальная продолжительность наблюдения в этих исследованиях составила 6 мес. Частота смерти, ИМ, инсульта, тромбоза стентов и кровотечений по классификации BARC не различались у пациентов, получавших

прасугрел или тикагрелор, а частота кровотечений по классификации TIMI у получающих прасугрел была даже ниже (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,24–0,97, $p=0,042$).

С момента выхода на рынок прасугрела и тикагрелора был создан ряд регистров, отражающих ситуацию в реальной клинической практике. Так, в ретроспективном регистре Lagmore et al. [26], включившем более 16 тыс. пациентов с ОКС и первичным ЧКВ, применение прасугрела оказалось даже более эффективным и безопасным, чем тикагрелора – частота комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения через 30 дней наблюдения составила 5,6% в группе прасугрела и 9,3% – в группе тикагрелора ($p < 0,001$). Даже после учета влияния возраста и сопутствующих факторов риска (прасугрел назначался более молодым пациентам с меньшим числом сопутствующих заболеваний) оказалось, что показатели эффективности и безопасности у принимающих прасугрел пациентов лучше. Так, меньше оказалась частота больших ишемических неблагоприятных событий (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–0,98), а также больших кровотечений (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,95).

В работе, анализирующей 12 достаточно крупных европейских регистров пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (общая численность пациентов – 84 тыс.) [27], было показано, что частота как ишемических, так и геморрагических осложнений у пациентов, получающих прасугрел и тикагрелор, ниже, чем в соответствующих клинических испытаниях. При сравнении результатов лечения прасугрелом и тикагрелором было показано, что частота ишемических событий у получающих прасугрел ниже, а частота больших и фатальных кровотечений между соответствующими когортами пациентов не различалась.

В крупном ретроспективном австрийском регистре [28], включившем 72 676 пациентов с ОКС, анализировались смертность и повторные эпизоды ОКС через 30 сут. Частота комбинированной конечной точки смерть + ОКС составила 18,7% в группе клопидогрела, 8,7% – в группе прасугрела и 12,0% – в группе тикагрелора. Аналогично предыдущей работе, клопидогрел чаще назначался пациентам старшей возрастной категории с сопутствующей патологией.

В проспективное наблюдательное исследование GRAPE [29] было включено 2047 пациентов с ОКС и ЧКВ, получающих прасугрел, тикагрелор или клопидогрел. Через 1 год наблюдения при сравнении групп прасугрела и тикагрелора было показано, что частота ишемических осложнений, а также больших кровотечений была сопоставима.

Таким образом, накопленный в мире клинический опыт применения прасугрела говорит о том, что он как минимум не уступает тикагрелору ни по эффективности, ни по безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение прасугрела у пациентов с ОКС, которым выполняется ЧКВ, ассоциировано со значительным снижением частоты ишемических осложнений. Для профилактики кровотечений на фоне такого лечения следует избегать назначения этого препарата пациентам с инсультом или ТИА в анамнезе, а также больным старше 75 лет и массой тела менее 60 кг. Наилучшие результаты применения прасугрела ожидаются у таких категорий больных, как пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST, пациенты младше 60 лет, больные с сахарным диабетом, а также с клиренсом креатинина не ниже 60 мл/мин. В настоящее время прасугрел (Эффиент®) доступен на российском рынке.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50: 126–142. doi: 10.1177/0091270009343005.
2. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2013, 127: e362–e425.
3. Ibanez B, James S, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group 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 January 7, 39 (Issue 2): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary. *Circulation*, 2014, 130: 2354–2394.
5. Roffi M, Patrono C, Collet J-P 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). *European Heart Journal*, 2016 January 14, 37 (Issue 3): 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2017, 0: 1–48. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357 (20): 2001–2015.
8. Wilcox R, Iqbal K, Costigan T et al. An analysis of TRITON-TIMI 38, based on the 12 month recommended length of therapy in the European label for prasugrel. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30: 2193–205. doi: 10.1185/03007995.2014.944638.
9. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 999–1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075.
10. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (21): 2028–2033.
11. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor – Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017, 136: 1955–1975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
12. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*, 2014, 167: 68–76.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.010.
13. Clemmensen P, Grieco N, Ince H et al. MULTIPRAC study investigators. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel: the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 220–229. doi: 10.1177/2048872614547449.
14. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the TRANSLATEACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 499–508. doi: 10.1177/2048872614564082.
15. Schiele F, Puymirat E, Bonello L et al. Switching between thienopyridines in patients with acute myocardial infarction and quality of care. *Open Heart*, 2016, 3: e000384. doi: 10.1136/openhrt-2015-000384.
16. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C et al. EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 441–452. doi: 10.1177/2048872614560505.
17. Bagai A, Wang Y, Wang TY et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contem-

- porary practice from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 585–593. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001555.
18. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA et al. TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*, 2017, 183: 62–68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.006.
 19. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*, 2017, 13: 459–466. doi: 10.4244/EIJ-17-00092.
 20. Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing of Platelet Inhibition After Acute Coronary Syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017 Nov 1, 38 (41): 3070–3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
 21. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017, 390: 1747–1757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
 22. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*, 2016 Nov 22, 134 (21): 1603–1612.
 23. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*, 2018 Jan 30, 71 (4): 371–381. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008.
 24. Bundhun PK, Shi J-X, Huang F. Head to head comparison of Prasugrel versus Ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2017, 18: 80. doi: 10.1186/s40360-017-0189-7.
 25. Sakurai R, Burazor I, Bonneau HN, Kaneda H. Head-to-head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Cardiol*, 2017 Oct, 30 (5): 457–464. doi: 10.1111/joic.12416.
 26. Larmore C, Effron MB, Molife C et al. «Real-world» comparison of prasugrel with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention in the United States, Catheter. *Cardiovasc. Interv.*, 2016, 88 (4): 535–544.
 27. Danchin N, Lettino M, Zeymer U et al. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2: 152–167. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw003.
 28. Rezaei SS, Geroldinger A, Heinze G et al. Clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor use and clinical outcome in patients with acute coronary syndrome: A nationwide-long-term-registry analysis from 2009 to 2014. *International Journal of Cardiology*, 2017, 235: 61–66.
 29. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the Greek AntiPlatelet Registry (GRAPE). *J Thromb Haemost*, 2016 Jun, 14 (6): 1146–54. doi: 10.1111/jth.13316.



О ВОЗМОЖНОСТЯХ ОСЛАБЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Резолюция совета экспертов* Общества специалистов по неотложной кардиологии

В соответствии с современными рекомендациями у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) следует использовать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) в виде сочетания ацетилсалициловой кислоты (АСК) с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором) [1–3]. У больных без противопоказаний, в т.ч. при подготовке к чрескожному коронарному вмешательству со стентированием, приоритетным является сочетание АСК с тикагрелором или прасугрелом.

Рекомендуемая для большинства случаев длительность ДАТ после ОКС составляет 12 мес. [1–3]. На практике у значительной части больных до истечения этого срока принимается решение отказаться от дальнейшего использования тикагрелора или прасугрела и перейти на прием клопидогрела. Подобная «деэскалация» антитромботической терапии обусловлена разными причинами. Среди них: возникновение кровотечений, опасение спровоцировать серьезное кровотечение при продолжении ДАТ, появление необходимости приема пероральных антикоагулянтов, специфические

побочные эффекты (у тикагрелора), стремление уменьшить стоимость лечения.

В августе 2017 г. появилась обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по ДАТ при коронарной болезни сердца. В ней предусмотрена возможность смены блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов в составе ДАТ не только в ранние сроки лечения ОКС, но и на последующих этапах наблюдения. В документе указано, что «смена блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов может рассматриваться при развитии побочных эффектов или непереносимости применяемого препарата в соответствии с предложенными алгоритмами» (класс рекомендации IIb, степень доказанности C) [4]. Однако категории больных, у которых оправдан подобный подход, не обозначаются. Несколько позже появилось соглашение экспертов из Европы и США, в котором детально анализируются возможные практические подходы к смене блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов при ОКС и при чрескожных коронарных вмешательствах. Более того, в 2017 г. опубликованы результаты проспективных

Д.м.н., профессор М.Я. Руда, д.м.н. О.В. Аверков, д.м.н. А. Л. Комаров, д.м.н., профессор Е.П. Панченко, д.м.н. Р.М. Шахнович, д.м.н. И.С. Явелов
Дата проведения: 25 октября 2017 г.

рандомизированных контролируемых клинических исследований TOPIC [5] и TROPICAL-ACS [6], свидетельствующих о возможности безопасного перехода с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел уже через месяц после коронарного стентирования у больных с ОКС. Однако небольшие размеры этих исследований и ряд присущих им ограничений указывают на необходимость дальнейшего изучения допустимости перехода с одного блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на другой. До подтверждения результатов исследований TOPIC и TROPICAL-ACS в крупных, хорошо организованных исследованиях целесообразность широкого («рутинного») использования «деэскалации» антитромбоцитарной терапии после ОКС остается под вопросом.

Ниже представлен ряд соображений, которые следует уже сейчас принимать во внимание при решении вопроса об уменьшении интенсивности ДАТ за счет перехода с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел в первые 12 мес. после ОКС.

Переход с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел в первые 12 мес. после ОКС может быть оправдан в следующих случаях.

Появление или повторение клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину невозможно выявить и/или надлежащим образом устранить.

Небольшие повторяющиеся («надоедливые») кровотечения, устранить источник которых не удастся и которые сказываются на приверженности больного лечению.

Побочные эффекты тикагрелора, не связанные с его антитромбоцитарным действием (например, одышка или клинические проявления гиперурикемии).

Возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочных

артерий, тромб в полости левого желудочка, искусственный клапан сердца).

Развитие ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки у больных, получающих прасугрел.

Стремление уменьшить стоимость лечения, прежде всего для того, чтобы предотвратить преждевременное прекращение ДАТ.

Ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием.

С учетом риска тромботических осложнений при ОКС и коронарном стентировании, в случае изменения интенсивности ДАТ считается оправданным выделять «острый» период (первые 24 ч), ранний период (со 2-х по 30-е сут), поздний период (от 30 сут до 12 мес.) и очень поздний период (более 1 года). При наличии оснований для «деэскалации» переход на клопидогрел после 30-х сут от начала лечения ОКС представляется более безопасным.

Предлагаемые способы перехода с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел в первые 30 дней от начала лечения ОКС:

- прием внутрь 600 мг клопидогрела через 24 ч от последнего приема тикагрелора (особенно если переход осуществляется в первые несколько суток ОКС) или прасугрела. При переходе на клопидогрел из-за кровотечения или опасения спровоцировать кровотечение следует рассмотреть начало приема клопидогрела с поддерживающей дозы (75 мг). В дальнейшем доза клопидогрела составляет 75 мг 1 р/сут.

Возможные способы перехода с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел после 30 дней от начала лечения ОКС:

- прием внутрь 75 мг клопидогрела через 24 ч от последнего приема прасугрела. В дальнейшем доза клопидогрела составляет 75 мг 1 р/сут;
- прием внутрь 600 мг клопидогрела через 24 ч от последнего приема тикагрелора.

При переходе на клопидогрел из-за кровотечения или опасения спровоцировать кровотечение следует рассмотреть начало приема клопидогрела с поддерживающей дозы (75 мг). В дальнейшем доза клопидогрела составляет 75 мг 1 р/сут.

Представленные выше подходы опираются в основном на мнение экспертов.

При появлении новых фактов, полученных в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях и/или в ходе анализа результатов повседневной врачебной практики, рекомендации по смене блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов в составе ДАТ могут уточняться.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68: 1082–1115.
2. Ibanez B, James S, Agewall S et al., ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*, 2018, 39: 119–177.
3. Ro M, Patrono C, Collet JP et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent STSegment Elevation of the European Society of Cardiology. 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*, 2016, 37: 267–315.
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al., ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [Epub ahead of print].
5. Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38:3070–3078.
6. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al., TROPICAL-ACS Investigators. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost*, 2017, 117: 188–195.

А.В. Марковский

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита

ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

В данной статье проведен анализ частоты встречаемости полиморфизма генов системы гемостаза и белков фолатного цикла, ассоциированных с повышенным риском развития тромбофилии, по результатам пациентов с нарушениями репродуктивного здоровья, обратившихся в лабораторию молекулярной генетики ЧГМА (Чита). Метод исследования – аллель-специфическая ПЦР. Было исследовано 1800 образцов ДНК. Наиболее частыми явились мутации в генах системы фибринолиза и рецепторов тромбоцитов, а также белков фолатного цикла, причем в основном это были гетерозиготные замены. Наиболее значимые в развитии тромбофилии – Лейденская мутация (FV) и мутация протромбина (FII) встречаются значительно реже, особенно гомозиготная форма, выявленная только в одном случае.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, гены гемостаза и белков фолатного цикла.

A.V. Markovsky

FSBI HPE «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

FREQUENCY OF INHERITED THROMBOPHILIA GENE POLYMORPHISM IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE HEALTH DISORDERS

This article analyzes the frequency of polymorphisms of hemostasis system and folate cycle protein genes associated with increased risk of thrombophilia based on the results of CHGMA (Chita State Medical Academy) genetic laboratory patients with reproductive health disorders. Method of research is allele-specific PCR. It was analyzed 1800 DNA samples. The most frequently mutations occur in the genes of receptors in the platelets and the folate cycle, mostly heterozygous substitution. Leiden mutation (F5) and prothrombin mutation (F2) are the most significant in the thrombophilia development and occur much less frequently. Only in one case revealed a homozygous mutation in the gene F2 and F5.

Keywords: inherited thrombophilia, hemostasis system genes, folate cycle protein genes.

В последнее время особое внимание уделяют изучению наследственно обусловленных нарушений в системе гемостаза – тромбофилии, являющейся фактором, повышающим риск развития тромбоза сосудов – ведущей причины смерти в современном мире (почти 25 млн человек ежегодно). В основе тромбофилии лежат нарушение

механизмов саморегуляции системы гемостаза, нарушение взаимодействия клеточных и плазменных, прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических ее компонентов, компенсаторных возможностей организма, затруднение микроциркуляции крови в капиллярах, связанное с внутрисосудистой активацией гемокоагуляционных факторов,

агрегационных и выделительных реакций клеток крови [1]. Очевиден возможный вклад в этот процесс различных мутаций в генах системы фолатного цикла, что обусловлено высокой патогенетической значимостью гипергомоцистеинемии в развитии тромбофилии.

Врожденная предрасположенность к тромбообразованию играет большую роль в развитии венозных тромбозов, особенно в акушерско-гинекологической практике. По данным литературы, роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80% и рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов: осложненного течения и невынашивания беременности, развития венозных тромбозов и тромбоэмболий у беременных и родильниц, синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и заместительной терапии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения и др. [2, 3].

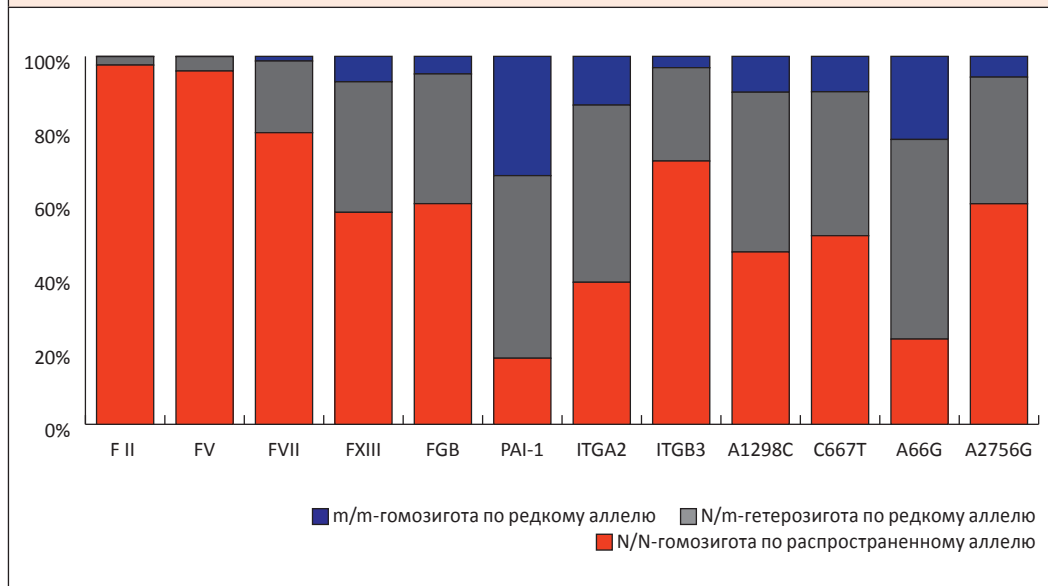
Цель исследования: оценить распространенность полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациенток с осложнениями репродуктивного здоровья в Забайкальском крае.

Материал и методы. Проведен анализ 1800 результатов ПЦР-исследований 12 полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией, выполненных на базе лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА за период с мая 2012 г. по сентябрь 2017 г. Все пациентки – 1800 женщин, проживающие в Забайкальском крае и преимущественно в г. Чита, в возрасте от 20 до 60 лет включительно были с нарушениями репродуктивного здоровья: невынашиванием беременности (80%) и бесплодием (20%), причем в 21% случаев с отягощенным семейным тромбофобическим анамнезом.

Материалом для молекулярно-генетического анализа (PCR-Rt) служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью набора реагентов «ДНК-Экспресс-кровь», (ООО НПФ «Литех», Москва). В исследуемый профиль для каждой пациентки входили гены факторов системы гемостаза: *FII* (G20210A), *FV* (G1691A), *FVII* (G10976A), *FXIII* (G103T), *FGB* (G455A), *PAI-1* (5G/675/4G), *ITGA2* (C807T), *ITGB3* (T1565C), а также системы фолатного цикла: *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G), *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C). Амплификацию для выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, проводили с использованием комплекта реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов» («ДНК-Технология») на ДНК-амплификаторе ДТ96.

Результаты. По данным комплексного молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов наследственной тромбофилии, генетические маркеры («рисковый» аллель) дисфункции плазменного, тромбоцитарного звеньев системы гемостаза и фолатного цикла выявлены у каждой из обследованных нами пациенток хотя бы в одном из исследованных генов. При этом наиболее частыми явились полиморфные варианты генов системы фибринолиза *PAI-1*5G/675/4G (5G/4G – 49,6% и 4G/4G – 32,4%) и рецепторов тромбоцитов *ITGA2*C807T (C/T – 48,2% и T/T – 13,2%), а также белков фолатного обмена *MTRRA*66G (A/G – 54,3% и G/G – 22,6%) и *MTHFRA*1298C (A/C – 43,4% и C/C – 9,7%), причем в основном это были гетерозиготные замены. Наиболее значимые в развитии тромбофилии Лейденская мутация (F5) и мутация протромбина (F2) встречались значительно реже – в 4,0% и 2,4% случаев соответственно (рис. 1). Популяционная

РИСУНОК 1. Частота выявления полиморфизма генов гемостаза и системы фолатного обмена, ассоциированных с риском развития тромбофилии



встречаемость варианта А данных полиморфизмов – 2–5% [4].

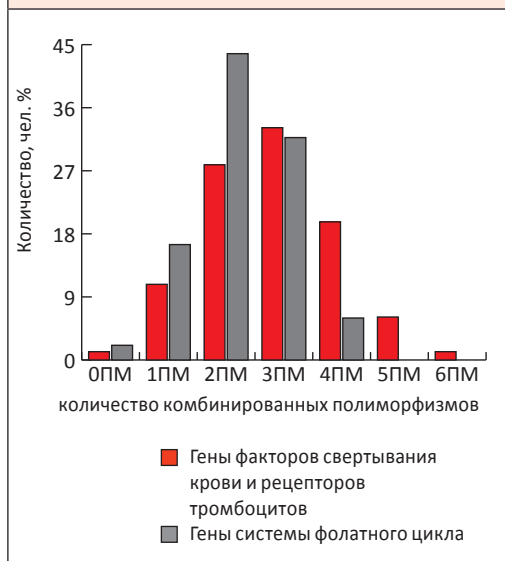
Ген *PAI-1* кодирует белок – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), принадлежащий семейству серпинов и являющийся одним из важнейших факторов плазменного звена гемостаза. Белок ИАП-1 ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Носительство аллеля 4G приводит к повышенной экспрессии гена и увеличенному уровню PAI-1 в крови, снижению активности тромболитической системы и возрастанию риска тромбообразования. Таким образом, PAI-1 негативно воздействует на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, что повышает риск сосудистых осложнений, различных тромбоэмболий. Распространенность гомозиготной формы

4G/4G в европейских популяциях составляет 5–8% [5].

При анализе полиморфизма C807T гена *ITGA2* в распределении частот «рисковых» генотипов 807C/T и 807T/T выявлено 48,1 и 13,2% соответственно. Ген *ITGA2* кодирует белок-альфа-2-мембранный гликопротеин, известный как GPIa, экспрессирующийся на мембранах различных клеток. Полиморфизм C807T представляет собой нуклеотидную замену цитозина на тимин в позиции 807. Наличие T-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии. Распространенность гомозиготной формы, ассоциированной с наибольшим риском тромбообразования, в европейских популяциях составляет 5–8% [6].

В нашем исследовании наряду с высокой частотой встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза в исследуемой

РИСУНОК 2. Распределение пациенток по количеству комбинированных полиморфизмов (ПМ), %



группе пациенток, как правило, имело место их сочетание с носительством мутаций в генах фолатного обмена (*MTHFR*, *MTRR* и *MTR*). Как известно, данные полиморфизмы являются причиной повышения уровня гомоцистеина в крови. Так, например, ферментативная активность ключевого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) в случае генотипа *MTHFR677CT* снижена на 35%, а *677TT* – на 75% по сравнению с аллелем дикого типа, что ассоциировано с развитием гипергомоцистеинемии (ГГЦ) – одного из ключевых факторов риска гиперкоагуляционного синдрома и ангиопатии [7].

Среди наиболее значимых для развития ГГЦ мутаций *A1298C* и *C677T* гена *MTHFR* гетерозиготы встречались в 43,4% и 39,1% случаев, а частота гомозиготной формы была практически одинакова и составила 9,7% и 9,6% соответственно. Выявленные частоты в исследуемой группе свидетельствуют о том, что такие

полиморфные варианты, как мутация в гене *MTHFR*, вероятно, не менее значимы, чем мутации в генах *FII* и *FV*, для повышения риска тромботических осложнений.

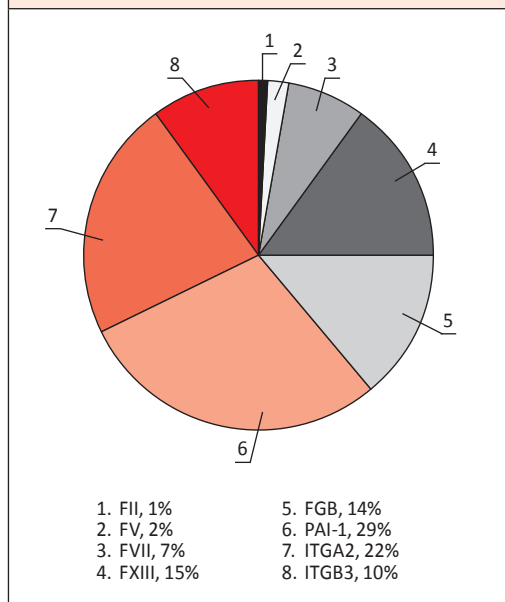
Среди европейцев с полиморфизмом *MTHFR677T* 12% составляют гомозиготы, 43% – гетерозиготы, а 45% – аллели дикого типа. Важно отметить, что в России данные о частоте «рискового» аллеля *MTHFR677T* представлены лишь отдельными некрупными исследованиями (выборки от 50 до 600 человек) [8].

Анализ встречаемости отдельных мутаций у пациенток показал преобладание комбинированных дефектов по сравнению с одиночными как в системе гемостаза (88%), так и фолатного цикла (81,4%), а именно двойных и тройных полиморфных вариантов в исследуемых генах, которые в совокупности в каждой группе генов составили 61% и 75,4% от всех выявленных случаев носительства полиморфизмов соответственно (рис. 2). Считается, что сочетанное носительство протромботических полиморфизмов, особенно *FV* и *FII* (0,2%), существенно повышает риск развития тромбозов и осложнений репродуктивного здоровья [9].

Низкую частоту наиболее значимых в развитии тромбофилии мутированных генов *FV* (2%) и *FII* (1%) в общей структуре полиморфизмов, обнаруженную в нашем исследовании, можно было бы рассматривать как показатель достаточно благоприятной ситуации в плане распространенности наследственной тромбофилии среди населения Забайкальского края (рис. 3). Однако, по нашему мнению, оценка риска развития тромбофилии не может проводиться при тестировании ограниченного числа наиболее изученных генов, считающихся безусловными и строгими маркерами наследственной тромбофилии (*FII*, *FV*, *MTHFR677T*).

В мировой практике молекулярно-генетический анализ не рекомендован в качестве скринингового. Однако низкий процент

РИСУНОК 3. Структура частоты выявления полиморфизма генов гемостаза, ассоциированных с риском развития тромбофилии (%)



не имеющих «рисковых» аллелей полиморфизма генов системы гемостаза (1,2%) и метаболизма фолатов (2,1%) среди всех обследованных женщин, а также утверждение группы ученых о том, что почти в 73% случаев идиопатического венозного тромбоза можно выявить генетический дефект [10], подтверждают целесообразность именно комплексного исследования маркеров наследственной тромбофилии уже при первичном обследовании пациента, особенно с нарушениями репродуктивного здоровья.

Таким образом, результаты анализа проведенных ПЦР-исследований показывают важность дальнейшего комплексного изучения генетических изменений системы гемостаза и метаболизма фолатов в акушерско-гинекологической практике, которые помогут практикующим врачам выявлять основные звенья

патогенеза различных тромбофилических состояний наряду с другими клинико-диагностическими исследованиями. По нашему мнению, не только комбинированные, но и изолированные генетические дефекты должны быть учтены, а их носители включены в группы риска развития тромботических осложнений, поскольку при определенных условиях может иметь место реализация предрасположенности к тромбозам в патологический процесс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты молекулярно-генетического типирования продемонстрировали достаточно высокую, но соответствующую общепопуляционным данным распространенность мутантных генотипов полиморфизма генов гемостаза и фолатного обмена у пациенток из Забайкальского края, направленных в специализированную локальную лабораторию преимущественно в связи с осложнениями репродуктивного здоровья. В исследуемой группе женщин отмечены высокая частота мутаций в генах системы фибринолиза, рецепторов тромбоцитов и белков фолатного цикла, преимущественно в гетерозиготной форме, а также наличие мультигенного характера тромбофилии (в более чем 80% случаев) при низкой встречаемости наиболее значимых в развитии тромбофилии мутаций генов факторов V и II. Это позволяет предположить, что определенные комбинации нескольких тромбофилических полиморфизмов, в том числе с мутациями генов метаболизма фолатов, ассоциированы с риском нарушений репродуктивного здоровья, что, несомненно, представляет интерес для персонализированного подхода к профилактике данных состояний.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Войцеховский В.В. Вторичная профилактика тромбообразования у больных наследственной гематогенной тромбофилией. Дальневосточный медицинский журнал, 2017, 4: 14-17./ Voitsekhovskiy VV. Secondary prevention of thrombosis in patients with hereditary hematogenous thrombophilia. Dalnevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal, 2017, 4: 14-17.
2. Павлова Т.В., Воронова И.Л., Соснова Ю.Г. Наследственные тромбофилии и беременность. Тольяттинский медицинский консилиум, 2017, 1-2: 57-62./Pavlova TV, Voronova IL, Sosnova YuG. Hereditary thrombophilias and pregnancy. Tolyattinskiy Meditsinskiy Konsilium, 2017, 1-2: 57-62.
3. Савицкая В.М., Ниделько А.А. Роль наследственной тромбофилии в невынашивании беременности. Альманах молодой науки, 2016, 4:16-20./Savitskaya VM, Nidelko AA. The role of hereditary thrombophilia in miscarriage. Almanakh Molodoy Nauki, 2016, 4: 16-20.
4. Сироткина О.В., Дубина М.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям. Клинико-лабораторный консилиум, 2010, 5: 44-49./Sirotkina OV, Dubina MV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to thrombosis and thromboembolic complications. Kliniko-Laboratory Konsilium, 2010, 5: 44-49.
5. Lu Y, Wang M, Liu Z et al. No association between the promoter polymorphisms of PAI1 gene and sporadic Alzheimer's disease in Chinese Han population. Neuroscience Letters, 2009, 455: 97-100.
6. Parad A, Zolghadri J, Nezam M, Afrasiabi A, Haghpanah S, Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancyloss. Iran Red Cres Med J, 2013, 15(12): e13708.
7. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н. Полиморфизм генов белков фолатного обмена и рак молочной железы в Забайкалье. Врач-аспирант, 2015, 70(3.2): 230-234./Markovsky AV, Strambovskaya NN. Polymorphisms in folate metabolic genes and breast cancer in Transbaikal. Vrach-Aspirant, 2015, 70 (3.2): 230-234.
8. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А. и соавт. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестник новых медицинских технологий, 2007, X(1): 115-117./Fetisova IN, Dobrolyubov AS, Lipin MA, et al. Polymorphisms in folate metabolic genes and human diseases. Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy, 2007, X (1): 115-117.
9. Stevens M.S. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41: 154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
10. Бокарев И., Попова Л. Тромбофилии. Врач, 2010, 5: 2-5./Bokarev I, Popova L. Thrombophilias. Vrach, 2010, 5: 2-5.



Е.Н. Кривошеева, А.Л. Комаров, Р.М. Шахнович, И.С. Федотенков, Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР ПАЦИЕНТА С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ И СУБМАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Представлен клинический разбор больного с впервые развившимся неспровоцированным эпизодом венозных тромбоэмболических осложнений. Обсуждаются проблемы диагностики тромбоэмболии легочной артерии, потребность в тромболитической терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии средневысокого риска. Даны рекомендации по диагностике антифосфолипидного синдрома в соответствии с современными принципами. Рассматриваются вопросы антикоагулянтного лечения.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, антикоагулянтное лечение, антифосфолипидный синдром.

Е.Н. Krivosheeva, A.L. Komarov, R.M. Shakhnovich, I.S. Fedotchenkov, E.P. Panchenko

A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute of the National Medical Research Centre of Cardiology, Federal State Budget Organization of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

CLINICAL ANALYSIS OF A PATIENT WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SUB-MASSIVE PULMONARY EMBOLISM

The article presents a clinical analysis of the patient with a newly developed unprovoked episode of venous thromboembolic events. It discusses the challenges in the diagnosis of pulmonary embolism, the need for thrombolytic therapy in patients with pulmonary arterial thromboembolism of medium risk. The guidelines for diagnosis of antiphospholipid syndrome in accordance with modern principles are provided. It also considers the issues of anticoagulant treatment.

Keywords: venous thromboembolic events, pulmonary embolism, thrombolytic therapy, anticoagulant treatment, antiphospholipid syndrome.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) объединяют тромбоз глубоких вен и наиболее тяжелое проявление – тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭО – это широко распространенное заболевание с высоким риском смертности – более 300 тыс. случаев в год в странах Европы [1]. В США более 250 тыс. человек ежегодно госпитализируют по поводу ВТЭО [2]. В России ежегодно регистрируется 35–40 случаев легочной эмболии на 100 тыс. чело-

век [3]. Осложнением тромбоза глубоких вен (обычно нижних конечностей) является посттромбофлебитический синдром, отдаленное осложнение ТЭЛА – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. С высокой частотой происходит рецидивирование ВТЭО – от 4 до 8% в течение первых 6 мес., достигая 30% в последующие 10 лет [4, 5].

Низкая специфичность клинических симптомов ТЭЛА и рутинных инструментальных методов обследования, поздняя диагностика

заболевания и, как следствие, отсутствие начала раннего лечения, рецидивирование ВТЭО с высокой частотой – основные проблемы, которые обсуждаются в настоящем клиническом разборе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной М., 44 года, доставлен в блок интенсивного наблюдения (БИН) НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с направительным диагнозом «острый коронарный синдром» в январе 2018 г., с жалобами на одышку, дискомфорт в грудной клетке, ощущение учащенного сердцебиения. Из факторов риска у пациента имелись выраженное ожирение (ИМТ 45 кг/м²), артериальная гипертензия, сахарный диабет. Считает себя больным в течение 5 дней, когда без видимых причин стала беспокоить боль в области правой голени, усиливающаяся при ходьбе, покраснение и отечность голени пациент отрицает. Через 4 дня ночью обратил внимание на общее недомогание, некоторую нехватку воздуха. Утром при переносе тяжестей внезапно возникли одышка и учащенное сердцебиение. Вечером того же дня при ходьбе на расстояние до 10 м повторно

развился эпизод выраженной одышки, появился дискомфорт в области грудной клетки, в связи с чем вызвана бригада СМП. По данным электрокардиографического исследования (ЭКГ), выполненного бригадой СМП, регистрировались синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 95 в мин, обращали на себя внимание зубец S в отведении I, подъем сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V1–3 (рис. 1). Артериальное давление (АД) – 168/90 мм рт. ст. По данным пульсоксиметрии в машине скорой помощи сатурация кислородом снижена до 85%. В БИН пациенту выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), выявлена легочная гипертензия – систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 60 мм рт. ст., увеличение правых отделов сердца – переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) 3,5 см, зон нарушения локальной сократимости не выявлено, глобальная сократимость левого желудочка удовлетворительная. В клиническом анализе крови уровень лейкоцитов у верхней границы нормы – $10,8 \cdot 10^9$ /л, по данным биохимического анализа крови повышен уровень высокочувствительного тропонина – 151 пг/мл (норма – 0–34,2), уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) у верхней границы нормы – 99,7 пг/мл (норма – 0–100), клиренс креатинина – 111 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕР1. При рентгенографии грудной клетки выявлено нарушение легочной гемодинамики – венозный застой легких 1 степени. Острый коронарный синдром был исключен. С учетом одышки, тахикардии, снижения сатурации, легочной гипертензии и дилатации правого желудочка по данным ЭхоКГ, болезненности правой голени наиболее вероятным диагнозом представлялась ТЭЛА с возможным источником эмболии в глубоких венах правой нижней конечности. Согласно европейским рекомендациям [6], вероятность ТЭЛА по клиническим признакам предлагается оценивать с помощью

РИСУНОК 1. Динамика ЭКГ

11 января 2018 г.



16 января 2018 г.



ТАБЛИЦА 1. Оценка вероятности ТЭЛА по клиническим данным (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [6])*

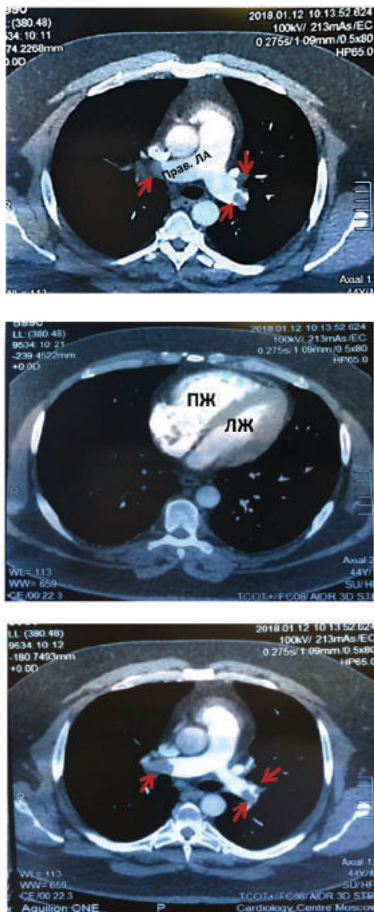
ИНДЕКС WELLS (ПОЛНАЯ И УПРОЩЕННАЯ ВЕРСИИ)			МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИНДЕКС GENEVE (ПОЛНАЯ И УПРОЩЕННАЯ ВЕРСИИ)		
ПОКАЗАТЕЛИ	БАЛЛЫ		ПОКАЗАТЕЛИ	БАЛЛЫ	
			Возраст >65	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	1	Кровохарканье	2	1
Активное злокачественное новообразование	1	1	Активное злокачественное новообразование	2	1
Операция в последние 4 недели или иммобилизация	1,5	1	Операция или перелом нижних конечностей в течение последнего месяца	2	1
			Боль в одной ноге	3	1
Клинические признаки тромбоза глубоких вен конечностей	3	1	Болезненная пальпация по ходу глубоких вен нижних конечностей и односторонний отек +	4	1
ЧСС >100	1,5	1	ЧСС 75-94	3	1
Другой диагноз менее вероятен	3	1	ЧСС ≥95	5	2
Трехуровневая шкала клинической вероятности (по сумме баллов)					
низкая	0-1	–	низкая	0–3	0–1
средняя	2–6	–	средняя	4–10	2–4
высокая	≥7	–	высокая	≥11	≥5
Двухуровневая шкала клинической вероятности (по сумме баллов)					
ТЭЛА маловероятна	0–4	0–1	ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥5	≥2	ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

* ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ЧСС – частота сердечных сокращений.

индекса Wells или модифицированного индекса Geneva (табл. 1). На основе данных шкалы у обсуждаемого пациента была средняя вероятность ТЭЛА. На основании европейских [6] и российских рекомендаций [3] диагноз ТЭЛА у пациента без гипотонии и шока может быть подтвержден данными компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий (КТ-ангиографии) (при выявлении сегментарных или более проксимальных тромбов), вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии с высокой вероятностью и компрессионной

ультрасонографии (при проксимальном тромбозе). При выявлении субсегментарных тромбов по данным КТ-ангиографии возможно дообследование. При обнаружении дистального тромбоза при компрессионной ультрасонографии дополнительное обследование необходимо.

Заранее отметим, что на следующий день по данным МСКТ-пульмонографии у пациента выявлены множественная двусторонняя эмболия правой и левой легочных артерий и их ветвей с распространением до субсегментарного

РИСУНОК 2. МСКТ-пульмонография

ЛА – легочная артерия, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, стрелками указаны множественные тромбы в ветвях легочной артерии.

Cito!

Исследование выполнено в 10 ч.

Информированное согласие пациента на проведение исследования с в/в введением контрастного препарата получено. Побочных реакций не было.

При проведении ангиопульмографии определяются двусторонняя тромбоэмболия ЛА и ее ветвей с распространением до субсегментарного уровня.

Справа. В главной ветви ЛА определяется седловидный тромб толщиной 1,8 см. Тромботические массы распространяются на верхнедолевую ветвь (субтотальная обтурация просвета) и сегментарные ветви, вызывая окклюзию ветви С3 сегмента на всем протяжении и окклюзию дистального сегмента С2. Субсегментарные ветви С1 сегмента контрастированы.

Виден протяженный тромб в сегментарной ветви С4 (субтотальная обтурация просвета), тромботические массы в медиальных ветвях С5 сегмента.

Протяженные тромботические массы в нижнедолевой ветви обтурируют 80% просвета и распространяются на устья сегментарных ветвей С8-10 сегментов. Контрастирование субсегментарных ветвей снижено.

Слева. В главной ветви виден седловидный тромб толщиной 0,7 см. Тромботические массы обтурируют 90% просвета верхнедолевой ветви и распространяются на сегментарную ветвь С3 (протяженный тромб) и начальные отделы С1 и С2. Тромботические массы обтурируют ¼ просвета нижнедолевой ветви и распространяются на начальные отделы С4, С6 и С8-10. Субсегментарные ветви нижней доли контрастированы.

Незначительное расширение ЛА (ЛА – 3,0 см, ПЛА – 2,5 см, ЛЛА – 2,6 см). Расширение правого желудочка (исследование выполнено без кардиосинхронизации).

В легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений.

Заключение. Субмассивная двусторонняя ТЭЛА.

уровня, а также расширение правого желудочка (ПЖ) (рис. 2). При дуплексном сканировании обнаружен восходящий тромбоз до уровня нижней трети бедренной вены справа с флотирующим участком 1,5–2 см.

У пациентов с предполагаемой ТЭЛА стратегия лечения основывается на стратификации риска смерти в стационаре или в течение ближайших 30 сут (табл. 2). К пациентам высокого

риска относят больных, имеющих устойчивую гипотонию (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) в течение как минимум 15 мин, не связанную с аритмией, гиповолемией, сепсисом или дисфункцией левого желудочка, и брадикардию (ЧСС < 40 ударов в минуту). При подозрении на ТЭЛА с высоким риском смерти и наличии признаков перегрузки ПЖ по данным ЭхоКГ оправданно проведение

ТАБЛИЦА 2. ТЭЛА: оценка риска смерти в ближайшие 30 суток (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [6])*

ПАРАМЕТР	ИНДЕКС PESI	УПРОЩЕННЫЙ ИНДЕКС PESI
	БАЛЛЫ	
Возраст	значение в годах	1, если > 80 лет
Мужской пол	10	
Рак в анамнезе	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническая болезнь легких	10	
ЧСС \geq 110	20	1
Систолическое АД < 100 мм рт. ст.	30	1
ЧДД \geq 30 в мин	20	
Температура тела < 36° C	20	
Измененное сознание	60	
SaO ₂ артериальной крови < 90%	20	1
Риск смерти	Сумма баллов	
Класс I – очень низкий риск (0–1,6%)	\leq 65	0 баллов = риск смерти 1,0%
Класс II – низкий риск (1,7–3,5%)	66–85	
Класс III – умеренный риск (3,2–7,1%)	86–105	\geq 1 балла(ов) = риск смерти 10,9%
Класс IV – высокий риск (4,0–11,4%)	106–125	
Класс V – очень высокий риск (10,0–24,5%)	>125	

*ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, АД – артериальное давление.

тромболитической терапии или эмболэктомии при невозможности немедленного проведения КТ. При отсутствии дисфункции ПЖ и наличии гемодинамической нестабильности проводится дальнейшая дифференциальная диагностика с тампонадой сердца, острой клапанной дисфункцией, тяжелой глобальной или локальной дисфункцией левого желудочка, диссекцией аорты или гиповолемией. Пациентам высокого риска с подтвержденной ТЭЛА показано экстренное проведение реперфузионной терапии. Очевидных критериев для тромболитической терапии у пациента М. не было.

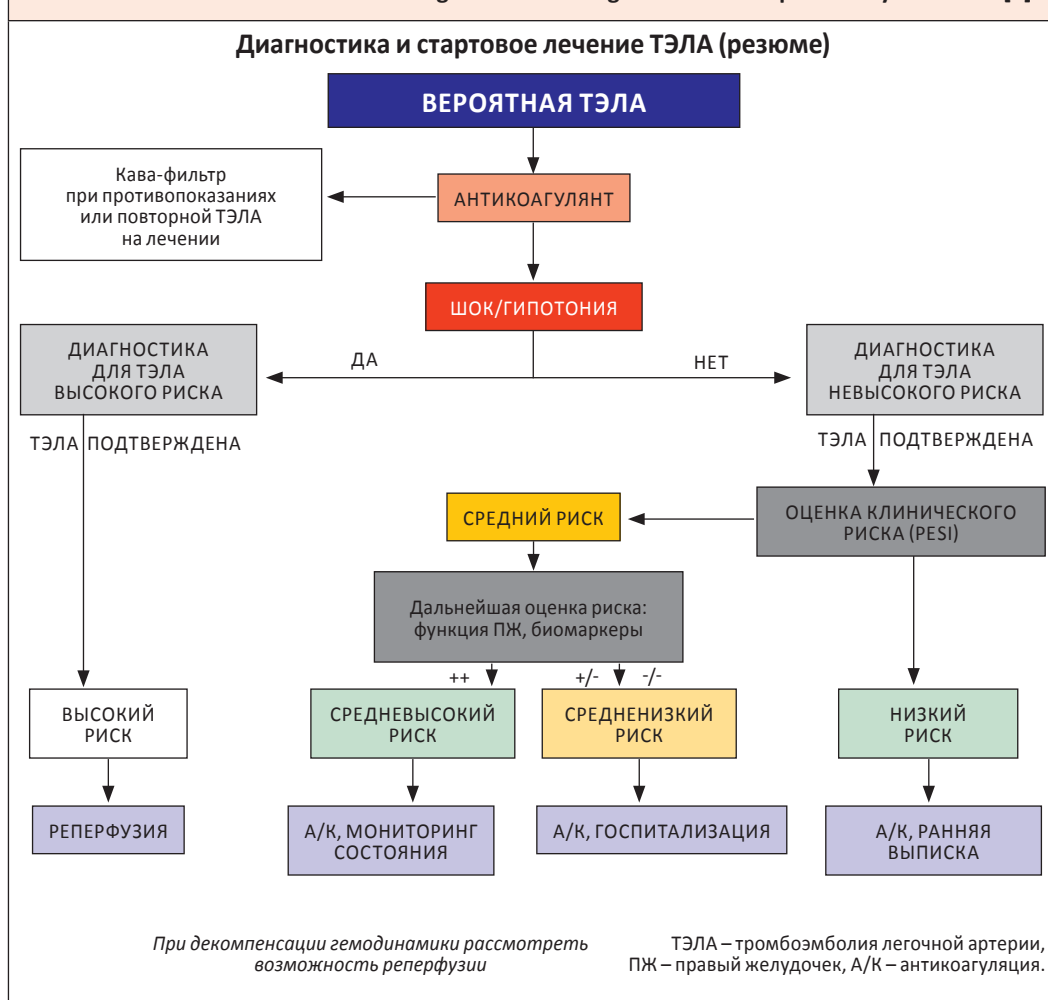
При отсутствии шока и гипотонии дальнейшая стратификация риска основывается на оценке индекса PESI, выявлении дисфункции ПЖ при ЭхоКГ или КТ, а также повышении биомаркеров повреждения миокарда. С использованием первоначальной версии индекса PESI обсуждаемый пациент набрал 74 балла (44 года + 10 баллов мужской пол + 20 баллов SaO₂ менее 90%), что относится к классу II или низкому риску смертности. По упрощенной версии больной набрал 1 балл (SaO₂ менее 90%), что является промежуточным риском. У пациентов с промежуточным риском для дальнейшей стратификации

предлагается выявление дисфункции ПЖ данными ЭхоКГ или КТ, а также повышения биомаркеров повреждения миокарда. У гемодинамически стабильных пациентов без гипотонии и шока, как в описываемом нами случае, выполнение ЭхоКГ рекомендуется не с целью подтверждения диагноза, а для стратификации риска. Основным диагностическим критерием по данным ЭхоКГ является дисфункция ПЖ, используются различные критерии дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК), помимо дилатации ПЖ, говорится о таких признаках дисфункции ПЖ, как признак 60/60 (время ускорения кровотока в легочной артерии менее 60 мс в сочетании с трикуспидальной недостаточностью с градиентом давления не более 60 мм рт. ст.), гипокинез свободной стенки ПЖ (признак Макконнелла), повышение скорости струи трикуспидальной регургитации, применимо измерение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE). Признаками дилатации ПЖ, согласно рекомендациям Американского общества кардиологов, считаются отношение диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу $\geq 0,9$ по данным ЭхоКГ или КТ, а также систолическая дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ. Помимо дисфункции ПЖ маркеры неблагоприятного прогноза – повышение концентрации натрийуретических пептидов и тропонина. Перегрузка давлением ПЖ приводит к растяжению миокарда и высвобождению BNP или N-концевого фрагмента его предшественника. Напомним, что у обсуждаемого пациента уровень BNP находился у верхней границы нормы. О повреждении миокарда ПЖ свидетельствует повышение уровня сердечного тропонина. В данном клиническом случае уровень тропонина, определенного высокочувствительным способом, составил 151 пг/мл (норма 0–34,2). К промежуточно высокому риску относят больных, имеющих дисфункцию ПЖ и повышенный уровень биомаркеров,

к промежуточно низкому – пациентов с дисфункцией ПЖ или повышенным уровнем биомаркеров, или обоими негативными признаками. По американской классификации ТЭЛА подразделяется на массивную, субмассивную и ТЭЛА низкого риска (мелких ветвей). К массивной относят пациентов с устойчивой гипотонией и стойкой брадикардией. К субмассивной относят пациентов без гипотонии с дисфункцией ПЖ (данные ЭхоКГ, КТ, повышение уровня натрийуретических пептидов, а также такие изменения ЭКГ, как впервые возникшая полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса, депрессия или элевация ST или инверсия зубца T в отведениях V1–3) или с повышением уровня маркеров некроза миокарда (сердечный тропонин). Напомним, что у больного М., помимо увеличения ПЖ, легочной гипертензии и повышения уровня высокочувствительного тропонина, на ЭКГ зарегистрирован подъем сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V1–3. Через несколько дней на ЭКГ отмечалось появление отрицательных зубцов T в III и в грудных отведениях (рис. 1). К низкому риску относят больных без шока, гипотонии, с нормальным уровнем биомаркеров и отсутствием дисфункции ПЖ при визуализации.

Таким образом, диагноз обсуждаемого пациента – «субмассивная двусторонняя тромбоэмболия легочной артерии (средневысокий риск)». У больных средневысокого риска реперфузионное лечение показано лишь в случае появления декомпенсации гемодинамики. При отсутствии противопоказаний тромболитическая терапия проводится при усугублении тяжести состояния: снижение АД менее 90 мм рт. ст., SaO₂ менее 95%, нарушение поведения, беспокойство, дисфункция ПЖ (гипокинез или систолическое давление в ПЖ более 40 мм рт. ст.), или повышение уровня тропонина более нормы, BNP более 100 пг/мл или про-BNP более 900 пг/мл.

РИСУНОК 3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [6]



Стратегия лечения больного М. в целом соответствовала существующим рекомендациям (рис. 3). Тем не менее история болезни пациента позволяет обсудить ряд вопросов. Следовало ли пациенту 44 лет с субмассивной ТЭЛА, имеющего изменения на ЭКГ, дилатацию ПЖ, повышенный уровень тропонина, снижение SaO₂ до 85% до назначения оксигенотерапии, провести тромболитическую терапию? В обсуждаемом нами случае тромболитическая терапия проведена

не была. Явных противопоказаний к тромболитической терапии у пациента не отмечалось. В некоторой степени лимитирующим фактором являлось повышение АД до 168/90 мм рт. ст. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА средневысокого риска изучались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PEINTO [7], в котором сравнили тромболитическую терапию с использованием тенектеплазы (в сочетании с гепарином)

с плацебо в комбинации с гепарином. В исследование включили 1006 пациентов с признаками дисфункции ПЖ по данным КТ или ЭхоКГ и повышением уровня маркеров повреждения миокарда (тропонин Т или I). Первичная конечная точка эффективности, включающая смерть от всех причин или гемодинамический коллапс в течение 7 сут после рандомизации, наступила у 2,6% в группе теноктеплазы против 5,6% в группе плацебо ($p = 0,02$; $OR = 0,44$; 95% ДИ 0,23–0,87). Преимущество тромболитика в основном было обусловлено значимым снижением частоты гемодинамического коллапса (1,6 против 5,0%, $p = 0,002$), смертность в течение 7 дней была низкой в обеих группах (1,2 и 1,8% соответственно, $p = 0,42$). Конечные точки безопасности также оценивались в течение 7 сут. Геморрагический инсульт случился у 2% пациентов в группе тромболитической терапии против 0,2% в группе плацебо. Кроме того, в группе теноктеплазы чаще наблюдались крупные невнутричерепные кровотечения (6,3 против 1,2%, $p < 0,001$). Таким образом, снижение частоты первичной конечной точки достигалось ценой увеличения частоты больших кровотечений, включая внутричерепные. При анализе подгрупп у пациентов 75 лет и младше отмечена тенденция ($p = 0,09$) к меньшему числу больших экстракраниальных кровотечений.

Из 1006 участников исследования REINTO для 709 продолжилось длительное наблюдательное исследование в среднем в течение около 3 лет [8]. Тромболитическая терапия не повлияла на долгосрочные показатели смертности (20,3 против 18%, $p = 0,43$) и, по-видимому, не уменьшала резидуальную одышку (36 против 31%, $p = 0,23$) или дисфункцию ПЖ у пациентов промежуточного риска. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия диагностирована у 2,1% в группе теноктеплазы и у 3,2% пациентов в группе

плацебо ($p = 0,79$). Таким образом, у пациентов среднего риска оправданность проведения тромболитической терапии остается спорным вопросом. Обсуждается возможность введения уменьшенной дозы тромболитика [9, 10]. В настоящее время такой подход не считается оправданным. Сниженные дозы тканевого активатора плазминогена не зарегистрированы для применения, исследования не были ослеплены, нет сравнения с полной дозой препарата. Существуют такие альтернативные способы реперфузионной терапии, как хирургическая эмболектomia и чрескожные катетерные вмешательства, в т. ч. с локальным введением уменьшенных доз тромболитика. Обсуждение данных методик выходит за границы описываемого случая.

В связи с вероятной необходимостью проведения тромболитической терапии обсуждаемому пациенту (в случае гемодинамической декомпенсации) начато антикоагулянтное лечение нефракционированным гепарином (в/в болус, затем инфузия под контролем активированного частичного тромбопластинового времени). Нефракционированный гепарин просто контролировать, и он обладает коротким периодом полувыведения, поэтому его использование предпочтительнее в случае возможного проведения тромболитической терапии. При наблюдении в БИН на кислородотерапии SaO_2 у обсуждаемого больного возросла до 97%. В течение суток гемодинамической дестабилизации у пациента не наступило. Таким образом, показаний к отсроченной тромболитической терапии не было. На следующий день пациент переведен из БИН в отделение, и возник вопрос о выборе антикоагулянтного препарата для дальнейшего лечения. Для лечения ВТЭО используется варфарин на фоне парентеральной терапии низкомолекулярным гепарином в течение как минимум 5 сут (до достижения двух последовательных значений МНО

в целевом диапазоне), а также прямые пероральные антикоагулянты (ППАКГ): аписабан, ривароксабан или дабигатран, последний не менее чем через 5 дней после парентеральной антикоагуляции. В соответствии с существующими рекомендациями, учитывая выявленный потенциально эмболоопасный тромбоз, следовало обсудить вопрос о целесообразности имплантации кава-фильтра. Сразу отметим, что показаний к установке кава-фильтра у пациента не было. Установку кава-фильтра следует рассматривать больным, имеющим абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии, а также в случае рецидивирования ТЭЛА на фоне адекватной терапии антикоагулянтами.

У обсуждаемого больного дважды определялся уровень волчаночного антикоагулянта (на фоне терапии эноксапарином и на фоне его отмены) – слабоположительная реакция. За время наблюдения у пациента отмечался субфебрилитет по вечерам (до 37,2 °С). Со слов пациента, подобные эпизоды бывали и раньше (без видимых причин). Отмечены повышение уровня С-реактивного белка – 12,3 мг/л (норма до 5 мг/л), СОЭ – до 20 мм/ч, протеинурия (до 0,28 г/л). Обращали на себя внимание явления флебита в месте установки кубитального катетера. Описанные выше данные указывали на вероятное наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) как причины ВТЭО. В последующем больному требовалась верификация АФС в соответствии с современными рекомендациями [11]. Диагностика АФС основывается на клинических критериях (тромбоз или осложненная беременность) и лабораторном тестировании. Современные принципы лабораторной диагностики представлены в *таблице 3*. Лабораторным критерием АФС считается устойчивое повышение в течение 12 нед. одного из трех показателей: антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину I

или волчаночный антикоагулянт. Наибольшей чувствительностью обладает определение антител к β_2 -гликопротеину I. Антикоагулянтная терапия не влияет на результаты определения антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину. Определение волчаночного антикоагулянта предпочтительнее на фоне отмены антикоагулянтного лечения. Проведен иммунологический анализ (АТ к фосфолипидам, кардиолипину, β_2 -гликопротеину) – в пределах нормальных значений (суммарные АТ к β_2 -гликопротеину – у верхней границы нормы). Рекомендованы повторное определение уровня волчаночного антикоагулянта и проведение иммунологического анализа через 12 нед. Следует признать, что доказательная база ППАКГ в лечении пациентов с АФС невелика (не более 10% больных с тромбофилиями в исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность ППАКГ). Применение варфарина для лечения АФС является стандартным подходом, принятым до эры ППАКГ. Использование варфарина ограничено узким терапевтическим диапазоном, могут вызвать затруднение необходимость частого контроля МНО с последующей коррекцией дозы, а также некоторые пищевые и лекарственные взаимодействия. Колебания МНО вне целевого диапазона чаще отмечаются в первый месяц лечения. В это время наиболее вероятно растворение тромба на фоне адекватной антикоагуляции. Таким образом, принято решение о продлении парентеральной антикоагуляции эноксапарином, тем более что, по данным наших предыдущих исследований [12], продление терапии парентеральными антикоагулянтами ассоциировалось с более быстрым и полным восстановлением проходности глубоких вен. Данная тактика не согласуется с современными рекомендациями, т.к. продление терапии низкомолекулярным гепарином создает опасность развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, хотя

ТАБЛИЦА 3. Характеристика лабораторных тестов, используемых для диагностики антифосфолипидного синдрома (Gupta A., Johnson D.H., Nagalla S. Antiphospholipid antibodies [11])

ТЕСТ	АНТИТЕЛА		ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ
	АНТИКАРДИОЛИПИН	АНТИ- β_2 ГЛИКОПРОТЕИН I	
Метод	Иммуноферментный анализ	Иммуноферментный анализ	Трехступенчатый функциональный анализ: скрининг (удлиненное время свертывания), смешивание с нормальной плазмой (подтверждение ингибитора и исключение дефицита факторов) и подтверждение (зависимость от фосфолипидов)
Тип антител	IgG или IgM	IgG или IgM	Тип антител не определяется, но могут быть IgG или IgM
Молекулярная мишень	Кардиолипин и кардиолипин-связанный β_2 -гликопротеин I	β_2 -гликопротеин I	Антифосфолипидные антитела, которые продлевают время свертывания in vitro
Порог чувствительности	>40 фосфолипидных единиц, или >99-го перцентиля порога контроля	>99-го перцентиля порога контроля	Не применяется
Влияние антикоагулянтной терапии	Отсутствует	Отсутствует	Гепарин, варфарин и прямые пероральные антикоагулянты могут влиять на функциональные анализы, затрудняя интерпретацию
Отношение шансов для тромбоза	1,6	2,4	11.0
Чувствительность, %	56–71	86–89	86–100
Специфичность, %	53–86	56–98	73–79

и меньшей, чем при использовании нефракционированного гепарина. В условиях стационара при адекватном наблюдении за больным угроза развития осложнений была минимизирована. Через 2 нед. по данным повторного дуплексного сканирования отмечена положительная динамика, тромбоз визуализировался только до уровня подколенной вены, признаков флотации не выявлялось, появились начальные признаки реканализации. При проведении повторного ЭхоКГ также отмечалась небольшая положительная динамика в виде снижения СДЛА до 43–45 мм рт. ст., признаков высокого

конечно-диастолического давления в ПЖ и повышения центрального венозного давления выявлено не было.

По прошествии 2 нед. пациенту назначен варфарин. По данным генетического тестирования пациент М. является носителем гомозиготного генотипа VKORC1, что обуславливает усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. С целью повышения безопасности терапии и уменьшения времени до достижения целевых значений МНО была рассчитана индивидуальная доза варфарина с помощью алгоритма Gage. У пациентов с впервые возникшим

неспровоцированным проксимальным тромбозом глубоких вен и/или ТЭЛА при низком риске кровотечений возможно продление антикоагулянтной терапии свыше 3 мес. вплоть до неопределенно долгого лечения. Согласно рекомендациям ЕОК, у пациентов, получающих длительную антикоагулянтную терапию в связи с ВТЭО, соотношение риска и пользы данного лечения следует оценивать через регулярные интервалы времени.

Польза антикоагуляции связана со снижением частоты рецидивов ВТЭО. Факторами, связанными с развитием рецидивов ВТЭО, у пациента М. являлись ожирение, принадлежность к мужскому полу. Вероятность рецидивирующего тромбоза увеличивают онкологические заболевания, врожденные и приобретенные тромбофилии (АФС, дефициты протеинов С и S, гомозиготность по фактору V Лейден или протромбину G20210A). С целью онкопоиска, а также поиска возможных источников кровотечения проведены ЭГДС и колоноскопия; значимых патологических изменений не выявлено. Целесообразность генетического скрининга тромбофилий не доказана. По рекомендациям экспертов Американской коллегии торакальных врачей, целесообразно не прекращать антикоагуляцию после неспровоцированного эпизода ВТЭО при невысоком риске кровотечений, не ориентируясь на генетические факторы риска [13]. Проведение теста на выявление тромбофилии рекомендуется пациентам с неспровоцированным ВТЭО и низким риском кровотечений при планировании прекращения антикоагуляции, если результаты теста изменят это решение [14]. У пациента М. исследованы полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилий, мутаций генов фактора V Лейден и протромбина не выявлено. Уровень антитромбина III, протеина С, гомоцистеина – в пределах нормальных значений.

С учетом относительно молодого возраста обсуждаемого пациента, неспровоцированного характера тромбоза, высокого риска рецидива ВТЭО, в связи с вероятным наличием неустранимых факторов риска (АФС?), низкого риска кровотечений прием антикоагулянтов (варфарин) рекомендован в течение неопределенно длительного времени, с периодической оценкой риска и пользы проводимого лечения. После выписки из стационара пациенту рекомендованы определение уровня волчаночного антикоагулянта и проведение иммунологического анализа через 12 нед., консультация в НИИ ревматологии с целью уточнения диагноза и решения вопроса о необходимости проведения патогенетической иммуносупрессивной терапии. Через 6 мес. планируется проведение контрольного ЭхоКГ, дуплексного сканирования вен нижних конечностей, МСКТ-пульмографии.

Таким образом, настоящий клинический пример посвящен описанию неспровоцированного эпизода ВТЭО, который с формальной точки зрения требовал стандартного лечения антикоагулянтами в течение 3–6 мес. Особенностью являлось развитие субмассивной ТЭЛА. Данный пример демонстрирует отсутствие потребности в тромболитической терапии и катетерных вмешательствах у пациентов с ТЭЛА средне-высокого риска. Описанный клинический случай свидетельствует о потенциальной необходимости поиска причин развития ВТЭО с целью модификации терапии и принятия решения о продолжительности антикоагуляции. При отсутствии высокого риска кровотечений антикоагулянтную терапию целесообразно продолжать неопределенно долго с целью снижения вероятности развития посттромбофлебитического синдрома, хронической тромбоземболической легочной гипертензии и рецидивирования ВТЭО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
- Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788-1830.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*, 2015, 4(2). / Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*, 2015, 4 (2).
- Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study inpatients without active cancer. *Thromb Haemost*, 2014, 112(2): 255-263.
- Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*, 2012, 87(1): 63-67.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1402-1411.
- Konstantinides S, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galiè N, Jiménez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(12): 1536-1544.
- Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the «МОРЕТТ» Trial). *Am J Cardiol*, 2013, 111: 273-277.
- Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH, China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*, 2010, 137: 254-262.
- Gupta A., Johnson D.H., Nagalla S. Antiphospholipid Antibodies. *JAMA*, 2017, 318(10): 959-960.
- Воробьева Н.М., Ермолина О.В., Балахонова Т.В., Кириенко А.И., Панченко Е.П. Влияние продленной терапии эноксапарином на риск рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений и реканализацию тромбированных вен. *Атеротромбоз*, 2015, 2: 39-50. / Vorobyova NM, Ermolina OV, Balakhonova TV, Kirienko AI, Panchenko EP. The impact of prolonged enoxaparin therapy on the risk of recurrence of venous thromboembolic complications and recanalization of thrombosed veins. *Aterotromboz*, 2015, 2: 39-50.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 142(6): 1698-1704.
- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 154-164.



А.Е. Зотиков¹, А.С. Ивандаев¹, А.В. Кожанова¹, М.М. Абдулгамидов^{1,2}, И.Е. Тимина¹, Д.И. Марьян¹

¹ Национальный медицинский центр хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва

² Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва

ПОЛНЫЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ДЕБРАНЧИНГ У БОЛЬНОГО С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМОЙ АОРТЫ И ОККЛЮЗИЕЙ ВСЕХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ

В данной статье описано клиническое наблюдение пациента с атеросклеротической аневризмой торакоабдоминального отдела аорты и окклюзией всех висцеральных артерий. С учетом окклюзии всех висцеральных артерий нами был выбран гибридный метод лечения, заключающийся в выполнении полного висцерального дебранчинга с последующим эндопротезированием торакоабдоминального отдела аорты. Выбранный подход позволил выполнить открытое вмешательство без развития каких-либо осложнений.

Ключевые слова: аневризма аорты, висцеральный дебранчинг, гибридная хирургия.

A.E. Zotikov¹, A.S. Ivandaev¹, A.V. Kozhanova¹, M.M. Abdulgamidov^{1,2}, I.E. Timina¹, D.I. Maryan¹

¹ A.V. Vishnevsky Medical Centre for Surgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TOTAL VISCERAL DEBRANCHING IN A PATIENT WITH ATHEROSCLEROTIC THORACOABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AND OCCLUSION OF ALL VISCERAL BRANCHES

This article describes the clinical observation of a patient with an atherosclerotic aneurysm of the thoracoabdominal aorta and the occlusion of all visceral arteries. Taking into account the occlusion of all visceral arteries, we opted for a hybrid method of treatment, which included total visceral debranching followed by endoprosthetics of the thoracoabdominal aorta. The chosen method made it possible to execute an open surgery without any complications.

Keywords: aortic aneurysm, visceral debranching, hybrid surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой этиологической причиной аневризмы торакоабдоминального отдела аорты является атеросклероз. Аневризма торакоабдоминального отдела аорты остается сложной хирургической проблемой, при которой классическая открытая хирургия

сопровождается достаточно высоким уровнем осложнений и летальности. Средний уровень осложнений и летальности в США составляет 50 и 23% соответственно [1]. В специализированных центрах, имеющих опыт более 200 операций, летальность не превышает 10% [2, 3].

Преимущественно больные с данной нозологией относятся к старшей возрастной группы и имеют в анамнезе ряд сопутствующих заболеваний, которые могут существенным образом повлиять на течение послеоперационного периода [4]. Данная особенность этой группы пациентов в ряде случаев не позволяет выполнить классическое вмешательство с реконструкцией всего пораженного торакоабдоминального отдела аорты. Среди осложнений наиболее грозными являются острая сердечная и полиорганная недостаточность. Последняя обусловлена неадекватной перфузией по висцеральным и почечным артериям в связи с длительным пережатием аорты. В особенности это касается больных с окклюзиями и стенозами висцеральных артерий, что не позволяет выполнить адекватную селективную перфузию. Данное обстоятельство заставило искать новый подход, который позволил бы минимизировать частоту осложнений и послеоперационной летальности, не умаляя радикальность вмешательства. В 1999 г. Quinones-Baldrich выполнил раздельное протезирование висцеральных и почечных сосудов от подвздошных артерий с последующим эндопротезированием аорты [5]. Описанную им методику впоследствии стали называть «висцеральный дебранчинг». Идея операции заключается в создании возможности эндопротезирования торакоабдоминального отдела аорты при сохранении кровотока по всем ветвям.

Ниже мы хотим представить пример выполнения хирургического этапа гибридного лечения больного с атеросклеротической аневризмой торакоабдоминальной аорты и окклюзиями висцеральных артерий.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Ж., 57 лет, госпитализирован в отделение сосудистой хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в связи с выявленной по данным компьютерной

томографии (КТ) атеросклеротической аневризмой торакоабдоминального отдела аорты и синдромом хронической абдоминальной ишемии, обусловленной окклюзией всех висцеральных артерий.

Из анамнеза известно, что боль, связанную с приемом пищи, пациент отмечает с 2012 г., тогда же при КТ были выявлены расширение брюшного отдела аорты, окклюзия чревного ствола и гемодинамически значимый стеноз верхней брыжеечной и левой почечных артерий. Поэтапно больному в другом учреждении было выполнено стентирование верхней брыжеечной артерии в 2012 г. и левой почечной артерии в 2013 г. После вмешательства на брыжеечной артерии пациент отметил полный регресс жалоб, связанных с приемом пищи. Через 4 года после вмешательства наступил рецидив клиники абдоминальной ишемии, что послужило поводом для проведения КТ-ангиографии. Были выявлены окклюзирующий тромбоз стента чревного ствола и рестеноз стента почечной артерии – 75%, стеноз правой почечной артерии – 90%. Кроме этого, выявлена окклюзия верхней и нижней брыжеечных артерий, кровоснабжение висцеральных органов осуществляется за счет правой внутренней подвздошной артерии. Определяется увеличение диаметра аорты до 48 мм на уровне диафрагмы и до 42 мм в инфраренальном отделе.

Объективно пациент пониженного питания, вес – 45 кг. Локально определяется расширенная пульсация по ходу брюшного отдела аорты, пульсация на магистральных артериях нижних конечностей сохранена с обеих сторон.

По данным коронарографии выявлены стенозы проксимального отдела огибающей ветви (ОВ) до 60% и правой коронарной артерии (ПКА) до 65% в проксимальном отделе. Тип кровоснабжения миокарда – правый. Другие ветви значимо не поражены.

Окончательный диагноз: аневризма торакоабдоминального отдела аорты, IV тип

по Crawford. Окклюзия стента верхней брыжеечной артерии, окклюзия чревного ствола, синдром хронической абдоминальной ишемии. Рестеноз левой почечной артерии – 75%, стеноз правой почечной артерии – 90%. ИБС: атеросклеротическая болезнь сердца, стеноз ОВ – 60%, ПКА – 65%. Гипертоническая болезнь 3 ст. 3 ст. Риск ССО 4. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит.

С учетом окклюзии всех висцеральных ветвей решено отказаться от классической операции протезирования торакоабдоминального отдела аорты с перфузией висцеральных и почечных артерий.

Выполнена резекция инфраренального отдела аорты с тотальным висцеральным дебранчингом.

Во время выделения брюшного отдела аорты и ее ветвей на отдельном столике был подготовлен «гибридный» кондуит из бифуркационного протеза Gelsoft 22 x 11 x 11 мм и многобраншевого протеза Caselli 26 x 10 x 10 x 8 x 8 мм путем формирования промежуточного анастомоза по типу «конец в конец». У связки Трейца выделена верхняя брыжеечная артерия, мягкая не пульсирует. Выделена трифуркация чревного ствола. Далее выделены бедренные артерии справа. С учетом окклюзии всех висцеральных артерий и сохранения кровоснабжения внутренних органов только через внутреннюю подвздошную артерию минимизация времени пережатия аорты и ишемии органов явилась одной из основных задач. С этой целью последовательность наложения анастомозов была обратной – так называемая техника *distal first*. Первый дистальный анастомоз был сформирован по типу «конец в бок» между левой branшей протеза и левой общей подвздошной артерией. Время пережатия подвздошных артерий составило 5 мин. Затем правая branша была

проведена на правое бедро и анастомозирована с правой общей бедренной артерией по типу «конец в бок». Далее пережаты аорта, обе общие подвздошные артерии, вскрыт просвет аневризмы, прошиты почечные артерии, сформирован проксимальный анастомоз между аортой и мультибраншевым протезом по типу «конец в конец». Время пережатия аорты и правой внутренней подвздошной артерии составило 13 мин. После этого поочередно восстановлен кровоток по висцеральным и почечным артериям. Все реконструированные артерии были перевязаны и прошиты у устья, анастомозы наложены по типу «конец в бок», кроме правой почечной артерии, анастомоз с которой сформирован по типу «конец в конец». Для протезирования висцеральных артерий использовались 10-миллиметровые branши, а для почечных артерий – 8-миллиметровые branши мультибраншевого протеза. Протез к чревному стволу был проведен над поджелудочной железой (*рис*).

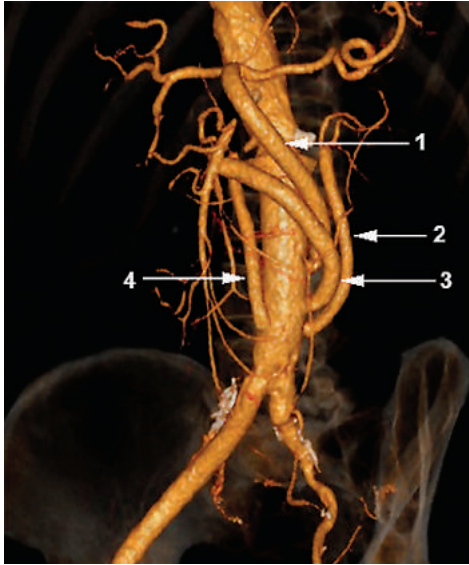
Ишемия левой и правой почечных артерий составила 13 и 9 мин соответственно.

Течение послеоперационного периода протекало гладко. На 2-е сут после операции пациент был переведен в профильное отделение, а на 9-е сут выписан.

ОБСУЖДЕНИЕ

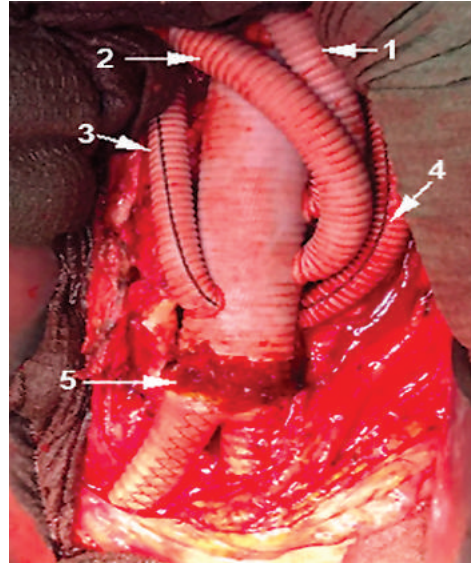
Классические вмешательства при торакоабдоминальных аневризмах аорты, описанные Crawford и Coselli, достаточно травматичны и технически сложны [6, 7]. Кроме этого, у больных с окклюзией висцеральных и почечных артерий небезопасным представляется защита органов при классическом варианте операции [8]. Dean Yamaguchi сообщает о снижении частоты кардиальных осложнений при гибридном подходе, им был выполнен висцеральный дебранчинг у 18 больных, среди которых пятеро имели ИБС (27,8%). В послеоперационном

РИСУНОК. Операция резекции инфраренального отдела аорты с тотальным висцеральным дебринингом



3D-реконструкция после операции

- 1 – протез чревного ствола,
- 2 – протез левой почечной артерии,
- 3 – протез верхней брыжеечной артерии,
- 4 – протез правой почечной артерии.



Операционное поле после окончания основного этапа

- 1 – протез чревного ствола,
- 2 – протез верхней брыжеечной артерии,
- 3 – протез правой почечной артерии,
- 4 – протез левой почечной артерии,
- 5 – промежуточный анастомоз циркулярно укреплен биоклеем.

периоде инфаркт миокарда развился только у одного пациента (5,6%) [9].

Chiesa et al. изучили проходимость реновисцеральных протезов. К 36 мес. было выявлено 15 окклюзированных протезов из 159 (94%). Окклюзия протеза верхней брыжеечной артерии (ВБА) развилась у четырех больных, двое из которых умерло. Окклюзия протеза чревного ствола (ЧС) выявлена у четырех больных, и во всех случаях она была асимптомной. Окклюзия протеза почечной артерии с развитием инфаркта почки выявлена у семи больных. Частота окклюзии ЧС составила 7,8%, ВБА – 13%, левой почечной артерии – 13%, правой почечной артерии – 12,9% [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение представляет методику, альтернативную классическим операциям, предложенными Crawford и Coselli. Гибридный подход позволяет минимизировать время ишемии внутренних органов за счет поэтапного восстановления кровотока по висцеральным и почечным артериям, что не представляется возможным при использовании классических операций у пациентов с окклюзиями висцеральных артерий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Farid1. Cowan JA, Dimick JB, Henke PK, Huber TS, Stanley JC, Upchurch GR. Surgical treatment of intact thoracoabdominal aortic aneurysms in the United States: Hospital and surgeon volume-related outcomes. J Vasc Surg, 2003, 37: 1169–1174. doi: 10.1016/S0741-5214(03)00085-5.
2. Lemaire SA, Price MD, Green SY, Zarda S, Coselli JS. Results of open thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Cardiothorac Surg, 2012, 1: 286–292. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.08.16.
3. Estrera AL, Sheinbaum R, Miller CC, Harrison R, Safi HJ. Neuromonitored repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140(6 Suppl): S131–S136. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.058.
4. Hughes GC, Andersen ND, Hanna JM, McCann RL. Thoracoabdominal aortic aneurysm: hybrid repair outcomes. Ann Cardiothorac Surg, 2012 Sep 1(3): 311–319. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.08.13.
5. Quiñones-Baldrich WJ, Panetta TF, Vescera CL, Kashyap VS. Repair of type IV thoracoabdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. J Vasc Surg. 1999 Sep 30(3): 555–560.
6. Crawford ES, Coselli JS. Thoracoabdominal aneurysm surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1991 Oct, 3(4): 300–322.
7. Damrauer SM, Fairman RM. Visceral Debranching for the Treatment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. AORTA, 2015, 3(2): 67–74. doi: http://dx.doi.org/10.12945/j. aorta.2015.14-066.
8. Patel HJ, Upchurch GR, Eliason JL, et al. Hybrid Debranching With Endovascular Repair for Thoracoabdominal Aneurysms: A Comparison With Open Repair. Ann Thorac Surg, 2010, 89: 1475–1481. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.062.
9. Yamaguchi D, Jordan WD Jr. Hybrid thoracoabdominal aortic aneurysm repair: current perspectives. Semin Vasc Surg, 2012 Dec, 25(4): 203–237. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2012.09.004.
10. Chiesa R, Tshomba Y, Logaldo D, et al. Possible graft-related complications in visceral debranching for hybrid B dissection repair. Ann Cardiothorac Surg, 2014, 3(4): 393–399. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.05.06.



🔍
www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

КАК СНИЗИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: УРОКИ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В рамках сложившейся практики пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) получают после ЧКВ тройную антитромботическую терапию – аспирин, клопидогрел и пероральный антикоагулянт. В рамках поиска альтернативной стратегии антитромботической терапии, которая позволила бы снизить риск геморрагических осложнений, было проведено несколько клинических исследований, в т. ч. RE-DUAL PCI, в котором тестируемые режимы лечения были разработаны в соответствии с действующими рекомендациями и запросами реальной клинической практики. В рамках этого исследования сравнивалась стандартная тройная антитромботическая терапия – варфарин, ингибитор рецептора P2Y₁₂ 12 мес. и аспирин (≤100 мг) в течение 1–3 мес. и два режима двойной антитромботической терапии (ДАТ), включающей ингибитор рецептора P2Y₁₂ и дабигатран в одной из рекомендованных для профилактики инсульта доз – 110 мг 2 р/сут или 150 мг 2 р/сут (в течение 12 мес.). В сравнении со стандартной терапией в группе ДАТ с дабигатраном 110 мг частота больших кровотечений была значительно ниже, а частота больших ишемических событий – достоверно выше. В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота больших кровотечений также была достоверно ниже, но была выявлена и недостоверная тенденция к снижению частоты ишемических осложнений. Таким образом, оба режима потенциально безопаснее стандартной терапии при сопоставимой эффективности, но при разных соотношениях риска ишемических и геморрагических осложнений у конкретного пациента врач может выбрать более предпочтительный. Также в статье обсуждены практические подходы к снижению риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих комбинированную антитромботическую терапию после ЧКВ.

Ключевые слова: дабигатран, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, стентирование, кровотечение, тройная антитромботическая терапия, НОАК, RE-DUAL PCI.

O.O. Shakhmatova, E.P. Panchenko

Federal State Budget Organization «National Medical Research Centre of Cardiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HOW TO MINIMIZE THE BLEEDING RISK IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS: LESSONS DRAWN FROM RANDOMIZED TRIALS AND NEW CLINICAL GUIDELINES

In the current practice, patients with atrial fibrillation receive triple antithrombotic therapy after PCI, which includes aspirin, clopidogrel and oral anticoagulant. Several clinical trials were conducted to identify an alternative strategy for antithrombotic therapy that would minimize the risk of haemorrhagic complications, including RE-DUAL PCI trial, in which the treatment regimens under test have been developed in accordance with the current guideline recommendations and requirements of real clinical practice. This trial compared the standard triple antithrombotic therapy – warfarin, P2Y₁₂ receptor inhibitor for 12 months and aspirin (≤100 mg) for 1–3 months – and two regimens of dual antithrombotic therapy including a P2Y₁₂ receptor inhibitor and dabigatran at one of the doses recommended to prevent stroke – 110 mg twice daily or 150 mg twice daily (for 12 months). The rates of major bleeding events in the 110 mg DE-DAT treatment arm were significantly lower as compared with the standard therapy, and the frequency of major ischemic events was insignificantly higher. In the 150 mg DE-DAT treatment arm, the rates of major bleeding events were also significantly lower, and an insignificant tendency towards reduction of ischemic events was also revealed. Thus, both regimens are equally effective, but potentially safer compared with the standard therapy, so if a particular patient has different risk ratios of ischemic and haemorrhagic events, the physician may choose the more preferable. The article also discusses practical approaches to minimizing the risk of bleeding in patients with AF who receive combined antithrombotic therapy after PCI.

Keywords: dabigatran, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, stenting, bleeding, triple antithrombotic therapy, new oral anticoagulants, RE-DUAL PCI.

Порядка 5–8% пациентов, которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), страдают фибрилляцией предсердий (ФП) [1–3]. Около 15% пациентов с ФП когда-либо переносили инфаркт миокарда (ИМ) [4–7]; 5–15% пациентов с ФП может потребоваться ЧКВ [7]. Двойная антиромбоцитарная терапия (ДАТ) эффективнее варфарина в отношении профилактики тромбоза стента [8], но уступает варфарину в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений ФП [9]. Поэтому в рамках сложившейся практики пациенты с ФП получают после ЧКВ так называемую тройную антиромботическую терапию (ТАТ) – аспирин, клопидогрел и варфарин. Такая схема лечения ассоциируется с достаточно высоким риском больших кровотечений: в среднем порядка 2,2% за первый месяц, 4–12% – в течение года лечения [10].

Первым шагом на пути поиска альтернативной стратегии антиромботической терапии, которая позволила бы снизить риск геморрагических осложнений у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты и перенесших ЧКВ, стало исследование **WOEST** (2013 г.) (табл. 1) [11]. Оно было спланировано с целью сравнения безопасности двух режимов терапии – стандартного (варфарин + клопидогрел + аспирин в течение года после ЧКВ) и сокращенного, в рамках которого пациенты получали только варфарин и клопидогрел в течение 12 мес. Гипотеза авторов гласила, что варфарин вполне может заменить аспирин в плане профилактики коронарных осложнений. Прием варфарина снижает образование тромбина (важного активатора агрегации тромбоцитов). Соответственно, действие варфарина вполне сопоставимо по влиянию на активацию тромбоцитов с блокированием циклооксигеназы под действием аспирина. Данная гипотеза была подтверждена ранее на практике двумя

рандомизированными исследованиями, сравнивавшими варфарин и аспирин у постинфарктных пациентов. Было показано, что на фоне приема варфарина частота инсультов и повторных инфарктов была ниже, чем у принимающих аспирин пациентов при несколько большей частоте кровотечений [12, 13]. Две другие комбинации антиромботических препаратов – аспирин + клопидогрел и аспирин + варфарин представлялись менее целесообразными. Так, исследование ACTIVE-W показало, что аспирин и клопидогрел уступают варфарину в эффективности в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [9], а у пациентов с имплантированными стентами преждевременная отмена клопидогрела ассоциировалась с повышением частоты ИМ и тромбоза стента [8].

Через 1 год наблюдения частота первичной конечной точки – любого кровотечения оказалась значительно выше в группе тройной терапии (44,4%) по сравнению с группой двойной терапии (19,4%), $p < 0,0001$. Частота больших кровотечений по критериям TIMI и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO между группами не различалась, а вот по критериям BARC частота больших кровотечений (BARC 3) была достоверно ниже в группе двойной терапии – 6,5% против 12,7%, $p=0,011$. Также значительно различалась частота малых клинически значимых кровотечений: например, кровотечения BARC 2 были зарегистрированы у 8,2% пациентов группы двойной терапии и у 20,8% группы тройной терапии, ОШ 0,36 (0,23–0,59), $p < 0,0001$. Гемотрансфузия была проведена в группе двойной терапии в 2,5 раза реже, чем в группе тройной терапии. Частота вторичной комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда, тромбоз стента) в группе тройной терапии составила 17,6%, в группе двойной терапии – 11,1%;

после коррекции с учетом несбалансированности групп сравнения ОШ составило 0,56 (95% ДИ 0,35–0,91). Частота смерти от всех причин в группе двойной терапии была достоверно ниже (2,5% против 6,3%, $p=0,027$). Прочие ишемические события происходили в двух группах с сопоставимой частотой. Согласно результатам исследования WOEST, у пациентов с ФП после ЧКВ использование ДАТ варфарином и клопидогрелом в течение 1 года безопаснее стандартной тройной терапии при сопоставимой частоте ишемических осложнений.

Результаты тестирования другой комбинации препаратов – аспирина и варфарина лишь с непродолжительным (6 нед.) приемом клопидогрела оказались, на наш взгляд, менее удачными. В исследовании **ISAR-TRIPLE** (2015 г.) (табл. 1) пациентам с ФП, у которых проводилось плановое или экстренное ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, назначалась терапия варфарином, аспирином и клопидогрелом [14]. В 1-й группе клопидогрел назначался на 6 нед., во 2-й – на 6 мес. Через 9 мес. наблюдения частота комбинированной первичной конечной точки (смерть, инсульт, ИМ, тромбоз стента, большое кровотечение) достоверно между группами не различалась и составила 9,8% в 1-й группе и 8,8% – во 2-й (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,68–1,91; $p=0,63$). Частота больших кровотечений между группами не различалась. Также сопоставимой оказалась частота основных ишемических событий. Единственным исключением является ИМ, который был зарегистрирован у 6 пациентов (2%) 1-й группы и ни у одного пациента 2-й группы ($p=0,03$). Однако все эти события произошли в первые 6 нед. от момента включения в исследование и, по мнению исследователей, не зависели от проводимой терапии. Таким образом, исследование ISAR-TRIPLE не продемонстрировало преимуществ сокращения длительности приема тиаенопиридинов до 6 нед.

после ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

Антикоагулянты – не антагонисты витамина К (или «новые антикоагулянты», НОАК) характеризуются большей безопасностью в сравнении с варфарином: на фоне их приема у пациентов с ФП реже развиваются интракраниальные и фатальные кровотечения. Накопленные к настоящему времени данные говорят о том, что эти препараты могут быть использованы у пациентов с ИБС, в т.ч. в составе комбинированной терапии у пациентов с ФП после ЧКВ [15–18]. В двух описанных ниже исследованиях (PIONEER AF-PCI и RE-DUAL PCI) проводилось прямое сравнение стандартной антитромботической терапии с варфарином и комбинаций препаратов, включающих в себя НОАК. К моменту планирования этих исследований в клиническую практику уже были широко внедрены стенты с лекарственным покрытием 2 поколения. Эти устройства быстрее эпителизируются, поэтому их применение теоретически позволяет сократить длительность ДАТ. Поэтому если в одной из групп сравнения использовалась ДАТ, она могла иметь длительность 1, 1–3, 6 или 12 мес. по усмотрению врача. Кроме того, оба исследования (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI) тестировали логичную гипотезу о большей безопасности сниженной дозы НОАК, которая закономерно вызывала бы меньшую частоту кровотечений, а дополнительный прием антиагрегантов теоретически мог бы компенсировать недостающий эффект сниженной дозы антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта. Напомним, что в рекомендациях по ведению пациентов с ФП от 2016 г. эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) подчеркивают, что НОАК следует назначать в полной лечебной дозе без ее снижения, если для этого нет каких-либо дополнительных оснований, потому что только такие дозы препаратов доказали свою эффективность

ТАБЛИЦА 1. Альтернативные стратегии антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ и их доказательная база [11, 14, 20, 22]

Название исследования. Режим антитромботической терапии	Дизайн	Кровотечения	Тромботические осложнения. Смертность
WOEST Варфарин + клопидогрел 75 мг/сут в течение 12 мес. против стандартной терапии варфарин + клопидогрел + аспирин (80–100 мг) 12 мес.	n = 573 Открытое рандомизированное исследование. ОКС у 27% пациентов. Варфарин назначался в связи с ФП (69%), механическим протезом клапана (10%) и прочими причинами (20%). МНО – в соответствии с показаниями к терапии варфарином. Наблюдение 12 мес.	Все кровотечения: 19,4% против 44,4%, ОШ 0,36 (0,95% ДИ 0,26–0,50); p < 0,0001 GUSTO тяжелые и умеренные кровотечения: 5,4% против 12,3%, ОШ 0,42 (0,23–0,76); p = 0,003 VARC 3 (большие) кровотечения: 6,5% против 12,7%; ОШ 0,49 (0,28–0,86); p = 0,011 TIMI большие кровотечения: частота достоверно между группами не различается	Смерть + ИМ + инсульт + тромбоз стента + повторная реваскуляризация целевого сосуда: ОШ 0,56 (95% ДИ 0,35–0,91). Смерть от всех причин: 2,5% против 6,3%, ОШ 0,39 (95% ДИ 0,16–0,93); p = 0,027
ISAR-TRIPLE Клопидогрел 75 мг/сут 6 нед. + варфарин + аспирин (75–200 мг) до года против клопидогрела 6 мес. + варфарин + аспирин до года	n = 614 Открытое рандомизированное исследование. У 1/3 пациентов ОКС. МНО – нижний предел целевого диапазона. Наблюдение 9 мес.	TIMI большие кровотечения: 5,3% против 4,0%, ОШ 1,35 (95% ДИ 0,64–2,84); p = 0,44	ССС + ИИ + ИМ + тромбоз стента: 4,0% против 4,3% ОШ 0,93 (95% ДИ 0,43–2,05); p = 0,87
PIONEER AF-PCI Ривароксабан 15 мг + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. или Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут 12 мес. + аспирин 75–100 мг 12 мес. + ингибитор рецептора P2Y12 1, 6 или 12 мес. против: Варфарин 12 мес. + аспирин 75–100 мг 12 мес. + клопидогрел 1, 6 или 12 мес.	n = 2124 Открытое рандомизированное исследование. ОКС у 52% пациентов. МНО 2,0–3,0. Наблюдение 360 дней. В качестве ингибитора рецептора P2Y12 можно было выбрать клопидогрел 75 мг/сут (не менее 85% всех пациентов), тикагрелор 90 мг 2 р/сут или празугрел 10 мг/сут. В 1-й и 2-й группах длительность терапии ингибиторами рецептора P2Y12 определял врач до рандомизации	TIMI клинически значимые кровотечения: в 1-й группе – 16,8%, во 2-й группе – 18,0%, в 3-й группе – 26,7% (различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами достоверны, p < 0,001) TIMI большие кровотечения: частота достоверно между группами не различается	ССС + ИМ + инсульт: в 1-й группе – 6,5%, во 2-й группе – 5,6%, в 3-й группе – 6,0% (различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами не достоверны, p = 0,75 и p = 0,76 соответственно). Отдельно ССС, ИМ, инсульт, тромбоз стента: различия между группами не достоверны
RE-DUAL PCI Дабигатран 110 мг 2 р/сут + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. или Дабигатран 150 мг 2 р/сут + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. против: Варфарин 12 мес. + ингибитор рецептора P2Y12 12 мес. + аспирин ≤ 100 мг 1 или 3 мес.	n = 2725 Открытое рандомизированное исследование. ОКС у 50,5% пациентов. МНО 2,0–3,0. Наблюдение 14 мес. В качестве ингибитора рецептора P2Y12 можно было выбрать клопидогрел 75 мг/сут или тикагрелор 90 мг 2 р/сут	ISTH большие и клинически значимые кровотечения: 15,4% в группе ДАТ даби 110 мг против 26,9% в группе ТАТ (p < 0,001). 20,2% в группе ДАТ даби 150 мг против 25,7% в соответствующей подгруппе ТАТ (p < 0,001). ISTH большие, TIMI большие, внутричерепные кровотечения: в обеих группах ДАТ с дабигатраном их частота достоверно ниже, чем в группе ТАТ с варфарином	ТЭО + ИМ + инсульт + смерть + внеплановая реваскуляризация: 13,7% в среднем у пациентов, получавших ДАТ, против 13,4% в группе ТАТ (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29; p = 0,005 для гипотезы, что лечение ДАТ с дабигатраном не хуже стандартной ТАТ). ТЭО + смерть, тромбоз стента, отдельно ИМ, инсульт, смерть, ТЭО: достоверно не различались между группами

в отношении профилактики инсульта у пациентов с ФП [19]. Обоим условиям удовлетворяет только один вариант лечения – дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут – низкодозовая схема, подтвердившая безопасность и эффективность в профилактике инсульта у пациентов с ФП по данным исследования RE-LY. И, наконец, вслед за исследованием WOEST оценивалась безопасность назначения двойной терапии (НОАК + антиагрегант) вместо тройной.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования PIONEER AF-PCI [20] (табл. 1), выполненного с целью сравнения безопасности трех стратегий антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ: 1) низкая доза ривароксабана 15 мг/сут и ингибитор P₂Y₁₂ в течение 12 мес. (схема, близкая к использованной в исследовании WOEST); 2) очень низкая доза ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и ДАТ аспирином 75–100 мг и ингибитором P₂Y₁₂ в течение 1, 6 или 12 мес. (аналогичная комбинация оценивалась в исследовании ATLAS ACS 2 – TIMI 51); 3) стандартная схема лечения варфарин (МНО 2,0–3,0) + ДАТ в течение 1, 6 или 12 мес.

Через 12 мес. наблюдения частота клинически значимых кровотечений в 1-й группе (ривароксабан 15 мг + ингибитор P₂Y₁₂) составила 16,8%, во 2-й группе (ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут + ДАТ) – 18,0%, а в 3-й группе (варфарин + ДАТ) – 26,7% (различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,001$). Результаты оставались аналогичными при анализе в подгруппах, а также во всех стратах длительности лечения ингибиторами P₂Y₁₂. Частота неблагоприятных тромботических исходов между группами не различалась. Частота тромбоза стента была низкой и не зависела от типа антитромботической терапии. Однако следует обратить внимание на то, что объем наблюдений был недостаточным для того, чтобы достоверно судить о показателях эффективности, исследование было спланировано для оценки безопасности

разных режимов антитромботической терапии. Таким образом, оба модифицированных режима антитромботической терапии, включающих сниженную дозу ривароксабана, оказались безопаснее стандартного лечения без явного увеличения частоты тромботических осложнений. Ограничением данного исследования является использование доз ривароксабана, которые формально не были оценены в рамках рандомизированных исследований в отношении профилактики инсульта. Тем не менее в вышедших в августе 2017 г. рекомендациях ЕОК по ДАТ [21] было указано, что в случае необходимости приема ривароксабана в комбинации с антиагрегантами препарат может быть назначен в дозе 15 мг (класс рекомендаций Ib, уровень доказанности В). Еще одним нововведением в этих рекомендациях стало изменение класса рекомендаций на Ia для тезиса, согласно которому у пациента с ФП в случае преобладания риска кровотечения над риском ишемических осложнений сразу после ЧКВ может быть назначена двойная терапия – антикоагулянт и один антиагрегант. Ранее, когда этот тезис опирался только на результаты исследования WOEST, класс рекомендаций не превышал Ib.

Наконец, в августе 2017 г. были опубликованы результаты исследования **RE-DUAL PCI**, в котором тестируемые режимы лечения были разработаны таким образом, чтобы максимально соответствовать действующим рекомендациям и запросам реальной клинической практики [22].

В рамках этого исследования у пациентов с ФП после ЧКВ сравнивалась стандартная ТАТ – варфарин, ингибитор рецептора P₂Y₁₂ 12 мес. и аспирин (≤ 100 мг) в течение 1–3 мес. и два режима ДАТ, включающей ингибитор рецептора P₂Y₁₂ и дабигатран в одной из рекомендованных для профилактики инсульта доз – 110 мг 2 р/сут или 150 мг 2 р/сут (в течение 12 мес.). Выбранные дозы

дабигатрана ранее продемонстрировали свою эффективность и безопасность у пациентов с ФП в рамках исследования RE-LY (в т.ч. в составе комбинированной терапии с антиагрегантами при сопутствующей ИБС).

Особенностью исследования RE-DUAL PCI являлось то обстоятельство, что в качестве ингибитора рецепторов P2Y₁₂ мог использоваться как клопидогрел 75 мг/сут, так и тикагрелор 90 мг 2 р/сут (по выбору врача). Формально тикагрелор не рекомендован к использованию в комбинации с пероральными антикоагулянтами в связи с высоким риском кровотечений. Однако этот препарат эффективен при ОКС, и достаточно часто назначается off-label в составе комбинированной терапии, поэтому с точки зрения потребностей практической медицины важно было оценить безопасность подобной терапии.

Исследование международное многоцентровое открытое рандомизированное. В него включались пациенты с неклапанной ФП 18 лет и старше, которым не более 120 ч назад было выполнено успешное ЧКВ с имплантацией голометаллического стента или стента с лекарственным покрытием. Показанием к проведению ЧКВ мог быть как ОКС, так и стабильная ИБС. Основными критериями исключения являлись следующие параметры: 1) вторичный характер ФП с обратимой причиной (у таких пациентов отсутствуют показания к длительной терапии ОАК); 2) наличие механического или биологического протеза клапана сердца; 3) тяжелое нарушение почечной функции (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); 4) кардиогенный шок в течение данной госпитализации; 5) тромбоз в течение предшествующих 24 ч, который, по мнению исследователя, может повысить риск кровотечения; 6) инсульт или большое кровотечение менее 30 сут назад.

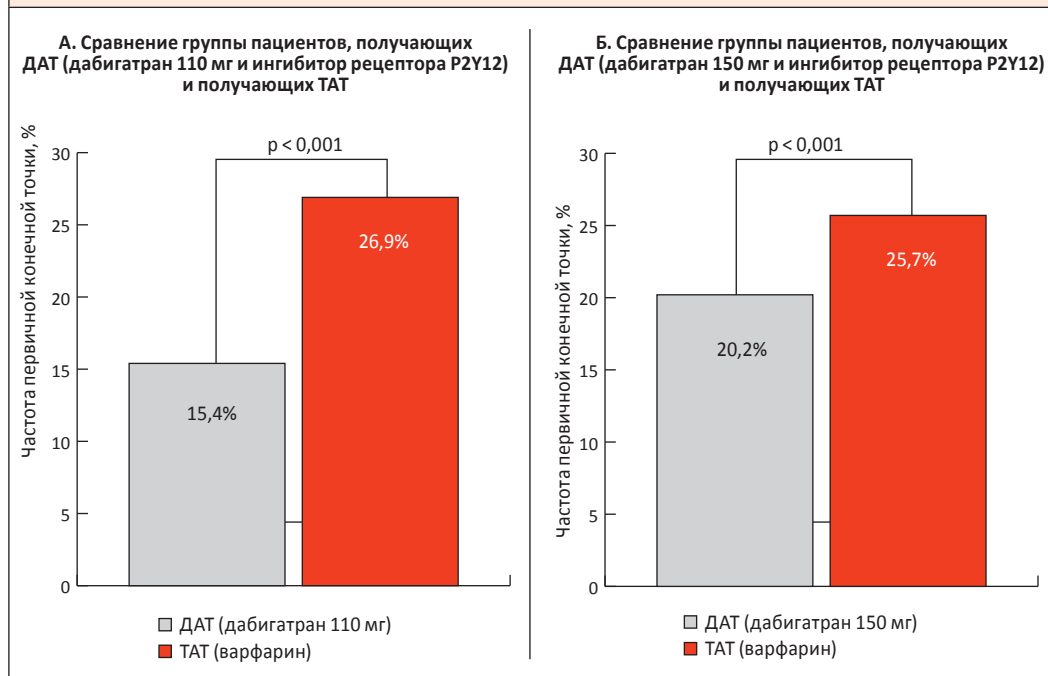
Во время ЧКВ пациенты получали стандартную терапию. Исследуемые препараты

назначались не ранее чем через 6 ч после удаления интродьюсера. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1:1 в одну из следующих групп терапии: 1) ДАТ в течение 12 мес., включая дабигатран 110 мг 2 р/сут и ингибитор рецептора P2Y₁₂; 2) ДАТ в течение 12 мес., включая дабигатран 150 мг 2 р/сут и ингибитор рецептора P2Y₁₂; 3) ТАТ, включая варфарин и ингибитор рецептора P2Y₁₂ в течение 12 мес., а также аспирин в дозе ≤100 мг в течение 1 мес. в случае имплантации голометаллического стента и 3 мес. в случае имплантации стента с лекарственным покрытием.

Рандомизация осуществлялась методом блоков с учетом стратификации по двум параметрам – возраста (пациенты младше 80 лет и пожилые пациенты ≥80 лет, в Японии – младше 70 лет и пожилые пациенты ≥70 лет) и региона проживания (США, Япония, другие страны). Все пациенты в США, а также пожилые пациенты из других регионов рандомизировались в группы ДАТ с дабигатраном в дозе 110 мг или 150 мг, либо ТАТ в соотношении 1:1:1. Пожилые пациенты из всех регионов, кроме США, рандомизировались в группы ДАТ с дабигатраном 110 мг или ТАТ в соотношении 1:1. Таким образом, пациенты из этих регионов не получали дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут в соответствии с инструкцией к препарату, действующей на соответствующих территориях.

В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация больших и малых клинически значимых кровотечений по классификации ISTH. Основная вторичная конечная точка – комбинированная конечная точка, характеризующая эффективность антитромботической терапии (ИМ, инсульт, тромбоэмболические осложнения, смерть и внеплевральная реваскуляризация). Также учитывались индивидуальная частота каждого компонента конечной точки по эффективности, частота

РИСУНОК 1. Частота первичной конечной точки (больших и малых клинически значимых кровотечений по ISTH) в исследовании RE-DUAL PCI



тромбоза стента, а также комбинация тромбоэмболических осложнений и смерти.

Статистическая мощность и дизайн исследования были разработаны таким образом, чтобы оценить гипотезу о том, что двойная терапия с дабигатраном (в обеих дозировках) не хуже стандартной ТАТ с варфарином в отношении частоты развития первичной конечной точки. Критерием того, что такое лечение действительно «не хуже», является значение верхнего предела 95% доверительного интервала отношения шансов, не превышающее 1,38. Этот же критерий того, что исследуемая терапия «не хуже» стандартной, был выбран для других неблагоприятных событий. Конечные точки учитывались в виде времени до наступления первого события. Группы между собой сравнивались

с помощью регрессионной модели пропорционального риска Кокса. Группа ДАТ с дабигатраном 110 мг сравнивалась с группой ТАТ с варфарином с учетом стратификации по возрасту (пожилые/непожилые пациенты). Группа ДАТ с дабигатраном 150 мг сравнивалась с группой ТАТ в рамках модели Кокса без стратификации по возрасту, но в группу сравнения ТАТ с варфарином включали только таких пациентов, которые могли бы получать дабигатран 150 мг (все пациенты в США, пациенты младше 70 лет в Японии, младше 80 лет в прочих регионах).

Всего в исследование было включено 2725 пациентов. Средний возраст больных был 70,8 года (16,8% – пожилые пациенты). ОКС являлся показанием к ЧКВ у 50,5% пациентов. Только покрытые лекарственным препаратом

стенты были имплантированы у 82,6% пациентов. Тикагрелор получали 12% больных, остальным был назначен клопидогрел. У получающих варфарин пациентов среднее время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне составило 64%. Группы ДАТ (и соответствующие им группы ТАТ) были сравнимы между собой по основным клинико-демографическим характеристикам.

Средняя продолжительность наблюдения – 14 мес. Частота первичной конечной точки в группе ДАТ с дабигатраном 110 мг составила 15,4%, в группе ТАТ – 26,9% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$ и для критериев того, что исследуемая терапия не хуже, и для критериев превосходства). В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота больших и малых клинически значимых кровотечений составила 20,2%, в соответствующей группе сравнения ТАТ – 25,7% (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,58–0,88; $p < 0,001$ для критериев того, что исследуемая терапия «не хуже» стандартной) (рис. 1). Результаты в рамках анализа «по намерению лечить» соответствовали результату, полученному у пациентов, которые действительно принимали препараты. В основных подгруппах также была выявлена аналогичная картина. Исключение составили пожилые пациенты: прием ДАТ с дабигатраном 150 мг ассоциировался с большей частотой больших и клинически значимых кровотечений, чем стандартное лечение тремя препаратами, включая варфарин ($p=0,009$).

Также в обеих группах ДАТ достоверно ниже оказалась частота всех кровотечений, больших кровотечений по критериям ISTH и TIMI. Частота внутричерепных кровоизлияний в целом была довольно низкой, но тем не менее в группе ДАТ их число было ниже (табл. 2).

Частота вторичной конечной точки, характеризующей эффективность лечения (комбинация тромбоэмболических осложнений,

инсульта, ИМ, смерти и внеплановой реваскуляризации), у пациентов, получавших дабигатран (в среднем по двум группам) составила 13,7%, а у пациентов группы ТАТ – 13,4% (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29; $p=0,005$ для гипотезы, что лечение ДАТ с дабигатраном не хуже стандартной ТАТ). В группе ДАТ с дабигатраном 110 мг частота этой конечной точки составила 15,2% против 13,4% в группе ТАТ (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,90–1,43, $p=0,30$). В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота этих осложнений составила 11,8% против 12,8% в соответствующей подгруппе пациентов, получавших ТАТ (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,67–1,19; $p=0,44$). Результаты анализа «по намерению лечить» совпали с таковыми при учете пациентов, которые действительно находились на лечении. Сходные результаты были получены во всех основных подгруппах (включая пациентов с ОКС и лиц, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием). Частота прочих вторичных конечных точек, характеризующих эффективность изученных режимов антитромботической терапии, также между группами достоверно не различалась (табл. 3).

Таким образом, исследование RE-DUAL PCI продемонстрировало, что у пациентов с ФП, которым было выполнено ЧКВ, ДАТ, включающая в себя дабигатран в полной лечебной дозе и ингибитор рецептора P2Y₁₂, безопаснее стандартной тройной терапии при сопоставимой эффективности. В группе ДАТ с дабигатраном 110 мг частота больших кровотечений была значительно ниже (4,2% в абсолютных значениях), а частота больших ишемических событий – достоверно выше (1,8% в абсолютных значениях). В группе ДАТ с дабигатраном 150 мг частота больших кровотечений также была достоверно ниже (на 2,8% в абсолютных значениях), а вот частота больших ишемических событий также была ниже, но недостоверно

ТАБЛИЦА 2. Частота геморрагических осложнений антитромботической терапии в исследовании RE-DUAL PCI

КРОВОТЕЧЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 110 МГ (N = 981)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 981)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ P*
ISTH большие и малые клинически значимые кровотечения	15,4%	26,9%	0,52 (0,42–0,63)	<0,001 (<0,001 для гипотезы «исследуемое лечение не хуже стандартного»)
ISTH большие кровотечения	5,0%	9,2%	0,52 (0,37–0,74)	<0,001
Все кровотечения	27,1%	42,9%	0,54 (0,46–0,63)	<0,001
Внутричерепные кровоизлияния	0,3%	1,0%	0,30 (0,08–1,07)	0,06
TIMI большие кровотечения	1,4%	3,8%	0,37 (0,20–0,68)	0,002
КРОВОТЕЧЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 150 МГ (N = 763)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 764)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ P*
ISTH большие и малые клинически значимые кровотечения	20,2%	25,7%	0,72 (0,58–0,88)	0,002 (<0,001 для гипотезы «исследуемое лечение не хуже стандартного»)
ISTH большие кровотечения	5,6%	8,4%	0,64 (0,43–0,94)	0,02
Все кровотечения	33,3%	41,4%	0,72 (0,61–0,84)	<0,001
Внутричерепные кровоизлияния	0,1%	1,0%	0,12 (0,02–0,98)	0,047
TIMI большие кровотечения	2,1%	3,9%	0,51 (0,28–0,93)	0,009

p* – значение p для гипотезы превосходства одного метода лечения над другим.

(на 1,0% в абсолютных значениях). Таким образом, оба режима потенциально безопаснее стандартной терапии при сопоставимой эффективности, но при разных соотношениях риска ишемических и геморрагических осложнений у конкретного пациента врач может выбрать более предпочтительный. По-видимому, достаточно убедительные результаты исследования RE-DUAL PCI внесут дополнительные изменения в существующую клиническую практику.

Что должен делать врач для снижения риска кровотечений у пациента с ФП, которому выполнено ЧКВ (на основе рекомендаций ЕОК по ДАТ, вышедших в августе 2017 г. [21])

Врач должен принимать решение о проведении эндоваскулярного вмешательства, а также выбирать антитромботическую терапию, соотнося риск последующих ишемических и геморрагических осложнений. Следует приложить максимум усилий

ТАБЛИЦА 3. Частота ишемических осложнений антитромботической терапии и смерти в зависимости от проводимого лечения в исследовании RE-DUAL PCI

ОСЛОЖНЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 110 МГ (N = 981)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 981)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ P
Комбинированная конечная точка ТЭО, смерть, внеплановая реваскуляризация	15,2%	13,4%	1,13 (0,90–1,43)	0,30
ТЭО и смерть	11,0%	8,5%	1,30 (0,98–1,73)	0,07
Смерть	5,6%	4,9%	1,12 (0,76–1,65)	0,56
ИМ	4,5%	3,0%	1,51 (0,94–2,41)	0,09
Инсульт	1,7%	1,3%	1,30 (0,63–2,67)	0,48
Подтвержденный тромбоз стента	1,5%	0,8%	1,86 (0,79–4,40)	0,15
ОСЛОЖНЕНИЕ	ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ДАБИГАТРАНОМ 150 МГ (N = 763)	ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ С ВАРФАРИНОМ (N = 764)	ОШ (95% ДИ)	ЗНАЧЕНИЕ P
Комбинированная конечная точка ТЭО, смерть, внеплановая реваскуляризация	11,8%	12,8%	0,89 (0,67–1,19)	0,44
ТЭО и смерть	7,9%	7,9%	0,97 (0,68–1,39)	0,88
Смерть	3,9%	4,6%	0,83 (0,51–1,34)	0,44
ИМ	3,4%	2,9%	1,16 (0,66–2,04)	0,61
Инсульт	1,2%	1,0%	1,09 (0,42–2,3)	0,85
Подтвержденный тромбоз стента	0,9%	0,9%	0,99 (0,35–2,81)	0,98

*p** – значение *p* для гипотезы превосходства одного метода лечения над другим.

для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений и воздействия на них.

- Четко определиться с показаниями к ЧКВ еще до процедуры (например, пациенту со стабильной стенокардией невысокого функционального класса и/или хорошим эффектом антиангинальных препаратов, но значимым риском кровотечений лучше воздержаться от проведения планового ЧКВ,

за которым должна последовать комбинированная антитромботическая терапия). В *таблице 4* перечислены примеры состояний, при которых назначение ТАТ связано с высоким риском осложнений.

- Оценить риск ишемических осложнений. Существенным он будет у пациентов с ОКС, а также у больных с особенностями поражения коронарных артерий и эндоваскулярного

ТАБЛИЦА 4. Признаки и состояния, при которых проведение ТАТ сопряжено с высоким риском [21]

Низкая ожидаемая продолжительность жизни
Активное онкологическое заболевание
Предполагаемая низкая приверженность терапии
Сниженный интеллектуальный уровень
Терминальная почечная недостаточность
Пожилой возраст
Значимое кровотечение/геморрагический инсульт в анамнезе
Хроническое злоупотребление алкоголем
Анемия
Клинически значимое кровотечение на фоне ДАТ

вмешательства, которые могут повысить риск ИМ (табл. 5).

- Оценить риск кровотечений. Для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП в настоящее время рекомендовано две шкалы – HAS-BLED и ABC (учитывает возраст, некоторые биомаркеры – высокочувствительный тропонин, фактор роста дифференцировки 15 и гемоглобин, а также анамнез кровотечений) [23]. Шкала ABC обладает большей предсказательной ценностью по сравнению со шкалой HAS-BLED, однако последняя хороша тем, что акцентирует внимание врача на модифицируемых факторах риска кровотечений. Высокий расчетный риск кровотечений не должен являться основанием для неназначения антикоагулянтов. А вот длительность и интенсивность сопутствующей антиагрегантной терапии после ЧКВ во многом определяются риском кровотечений.
- На основании соотношения риска ишемических и геморрагических осложнений определить длительность и состав комбинированной антитромботической терапии

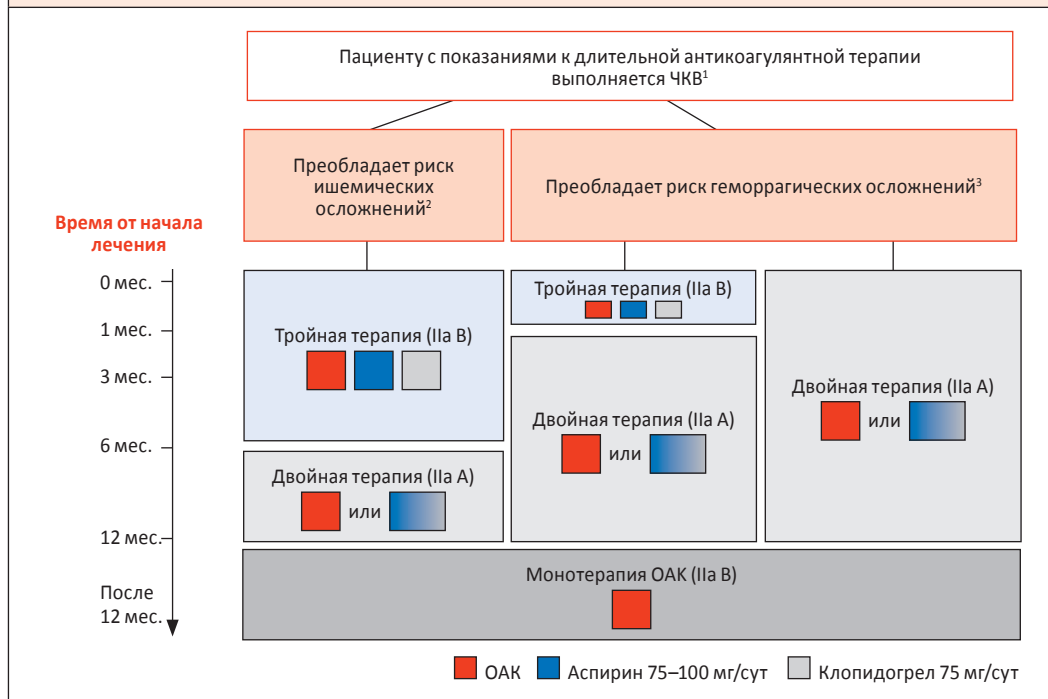
ТАБЛИЦА 5. Факторы риска ишемических осложнений, связанные с особенностями атеросклеротического поражения коронарных артерий и выполненного ЧКВ [21]

В анамнезе – тромбоз стента на фоне адекватной антитромботической терапии
Стентирование единственной проходимой коронарной артерии
Диффузное многососудистое поражение коронарного русла (особенно при сопутствующем сахарном диабете)
Хроническая болезнь почек (со снижением клиренса креатинина < 60 мл/мин)
Имплантирование трех и более стентов
Вмешательство на трех и более стенозах
Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов
Общая протяженность всех имплантированных стентов > 60 мм
Вмешательство на артерии с хронической окклюзией
Клинически значимое кровотечение на фоне ДАТ

(рис. 2). Пациент с ФП после ЧКВ должен получать ТАТ в течение 1 мес. независимо от типа стента. Более длительную ТАТ (до 6 мес.) следует назначать пациентам с высоким риском ишемических осложнений, обусловленным ОКС либо другими анатомическими факторами риска/особенностями ЧКВ (табл. 5), превышающим риск значимых кровотечений. Если риск геморрагических осложнений превышает риск ишемических событий, при выписке пациенту может быть назначена двойная терапия: АКГ и клопидогрел 75 мг/сут.

- Независимо от того, 1 или 2 антиагреганта будут назначены после выписки пациента, само эндоваскулярное вмешательство должно проводиться на фоне приема аспирина и клопидогрела.
- В составе комбинированной антитромботической терапии даже у пациентов с первичной

РИСУНОК 3. Алгоритм назначения антитромботической терапии у пациентов с ФП, которым выполнено ЧКВ [21]



¹ Независимо от выбранной стратегии перипроцедуральное назначение аспирина и клопидогрела является обязательным.
² Высокий риск ишемических осложнений определяется наличием ОКС либо особенностей анатомии КА/техники ЧКВ, которые могут повышать риск ИМ.
³ Риск кровотечения может быть оценен с помощью шкал HAS-BLED или ABC.

ЧКВ при ОКС следует назначать клопидогрел, а не тикагрелор и прасугрел.

- Предпочитать НОАК варфарину.
- Использовать ОАК в минимально допустимых дозах там, где это возможно. Варфарин следует назначать так, чтобы МНО было ближе к нижнему пределу целевого диапазона (2,0–2,5), время пребывания МНО в целевом диапазоне должно быть не менее 65–70%. Дабигатран нужно назначать в дозе 110 мг 2 р/сут. Кроме того, возможно, целесообразно (класс рекомендаций IIb) назначать ривароксабан в сниженной дозе 15 мг. Снижение дозы аликсабана

без дополнительных оснований на данном этапе не рекомендовано.

- Полностью перевести пациента на монотерапию АКГ можно через 12 мес. после ЧКВ. У некоторых лиц с особенно высоким риском ишемических осложнений (табл. 4) либо при наличии механического протеза клапана сердца по окончании этого периода времени может быть продолжена комбинированная терапия АКГ и одним из антиагрегантов.
- С целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений на весь период комбинированной антитромботической терапии назначить ингибиторы протонной помпы.

- Нет необходимости предпочитать голометаллические стенты у пациентов, которым предстоит ТАТ. Стенты с лекарственным покрытием второго поколения признаны устройствами выбора у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чуть более 20 лет назад впервые было опубликовано рандомизированное исследование, продемонстрировавшее преимущество ДАТ перед лечением антикоагулянтами у пациентов после ЧКВ [24]. Все последующее время пациент с имплантированным стентом в обязательном порядке получал два антиагреганта даже в том случае, если дополнительно ему приходилось принимать антикоагулянты по иным показаниям. Исследования

нескольких последних лет привели к тому, что основная парадигма лечения таких пациентов изменилась: интенсивность антитромботической терапии после ЧКВ не является константой для всех больных, а зависит от соотношения риска ишемических осложнений (в первую очередь инфаркта миокарда) и кровотечений. Накапливающиеся в настоящее время данные, по-видимому, дадут возможность в ближайшем будущем еще больше персонализировать лечение, основываясь на индивидуальном профиле риска конкретного пациента.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rubboli A, Colletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis*, 2007, 18: 193–199.
2. Wang TY, Robinson LA, Ou FS et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*, 2008, 155: 361–368.
3. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1557–66.
4. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 818–825.
5. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1433–1441.
6. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH 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, 126: 1185–1193.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS 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). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541–2619.
8. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2501–2555.

9. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903–1912.
10. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*, 2010, 121: 2067–2070.
11. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA et al. 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, 381: 1107–1115.
12. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE, for the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 109–113.
13. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969–974.
14. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 1619–1629.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–1151.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al., for the ROCKET-AF Study Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
18. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al., for the ENGAGE-AF-TIMI 48 Study Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2093–2104.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2016, 37: 2893–2962.
20. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2423–2434.
21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2017, 0: 1–48. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
22. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
23. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*, 2016, 387: 2302–2311.
24. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1084–1089.

Е.С. Кропачева, О.А. Землянская, А.Б. Добровольский, Е.П. Панченко

Отдел клинических проблем атеротромбоза

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И УРОВЕНЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН (5-летнее проспективное наблюдение)

Оценка функции почек обязательна у всех кардиологических больных, а больные с фибрилляцией предсердий представляют собой категорию пациентов высокого тромботического риска, что увеличивает риск снижения функции почек на протяжении наблюдения. Проблема варфарин-ассоциированной нефропатии в настоящее время является актуальной и дискуссионной.

По данным проспективного 5-летнего наблюдения за 172 больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что у 26,7% отмечалась быстрая потеря почечной функции (БПФ) (определяемая как ежегодное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 3 мл/мин/1,73 см²).

По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО $> 3,97$ ассоциировалось с БПФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%, $p = 0,003$), а значение максимального МНО $> 6,0$ повышало специфичность анализа до 96%.

Результаты исследования демонстрируют, что для пациентов, имевших значение максимального МНО $\geq 3,97$, средняя дельта изменений СКФ имеет отрицательное значение, а наибольшая отрицательная динамика характерна для больных, имевших максимальное МНО $\geq 6,0$. Рассчитанное отношение шансов развития БПФ подтверждает высокую прогностическую значимость величины максимального МНО. Максимальное МНО 3,97–5,9 повышало риск развития БПФ в 3,07 раза (95% ДИ 1,5241–6,2017, $p = 0,0017$), так же как и значение МНО $\geq 6,0$ (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,0073–9,2433, $p = 0,0485$).

По результатам многофакторного дискриминантного анализа, предикторами БПФ на фоне 5-летней терапии варфарином были значение максимального МНО $\geq 3,97$ ($F = 10,45$, $p = 0,0014$), ИБС ($F = 8,7$, $p = 0,0036$), диабетическая нефропатия ($F = 5,29$, $p = 0,0226$) и количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 ($F = 5,05$, $p = 0,0258$).

Ключевые слова: варфарин, нефропатия, быстрая потеря почечной функции.

E.S. Kropacheva, O.A. Zemlyanskaya, A.B. Dobrovolsky, E.P. Panchenko

Department of Clinical Atherothrombosis Problems

A.L.Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budget Organization «National Medical Research Centre of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

CLINICAL FACTORS AND ANTICOAGULATION LEVEL THAT DETERMINE THE SUDDEN LOSS OF KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS LONG-TAKING WARFARIN (A 5-YEAR PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL STUDY)

Assessment of kidney function is mandatory in all cardiac patients, and patients with atrial fibrillation represent a category of patients with high thrombotic risk, which increases the risk of decreased kidney function during follow-up. Controversial issues of warfarin-associated nephropathy are important today.

A prospective 5-year follow-up of 172 patients receiving warfarin therapy showed that 26.7% had the sudden loss of renal function (SLRF) (defined as an annual decline in glomerular filtration rate (GFR) ≥ 3 ml/min/1.73 cm²).

Based on the results of the ROC analysis, it was determined that the maximum INR > 3.97 was associated with the SLRF (the area under the curve was 0.649, the sensitivity 56.5%, the specificity 74.6%, $p = 0.003$), and the maximum INR > 6.0 increased the specificity of the analysis to 96%.

The study showed that for patients who had a maximum INR value ≥ 3.97 , the mean delta of changes in GFR was negative, and the largest negative dynamics was characteristic for patients with a maximum INR ≥ 6.0 . The estimated odd ratio of SLRF confirms the high prognostic significance of the maximum INR value. The maximum INR 3.97–5.9 increased the risk of SLRF by 3.07 times (95% CI 1.5241–6.2017, $p = 0.0017$), as well as the INR ≥ 6.0 (OR 3.05, 95% CI 1.0073–9.2433, $p = 0.0485$).

The multifactorial discriminant analysis showed that the SLRF predictors against the background of 5-year warfarin therapy included the maximum INR ≥ 3.97 ($F = 10.45$, $p = 0.0014$), IHD ($F = 8.7$, $p = 0.0036$), diabetic nephropathy ($F = 5.29$, $p = 0.0226$) and the CHA₂DS₂-VASc score ≥ 4 ($F = 5.05$, $p = 0.0258$).

Keywords: warfarin, nephropathy, sudden loss of renal function.

ВВЕДЕНИЕ

Выявленное в последнее десятилетие негативное влияние хронической болезни почек (ХБП) на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обуславливает научный и практический интерес врачей-кардиологов к проблеме функции почек. По данным крупных исследований и регистров, частота ХБП у больных ССЗ достигает 20% [1–6]. При этом наиболее часто поражение почек у больных с ССЗ обусловлено их вторичным изменением на фоне артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) [1–6].

Оценка функции почек обязательна у всех кардиологических больных, однако значимое повышение уровня креатинина крови обнаруживается при повреждении по крайней мере 40–50% нефронов. Все это обуславливает активный интерес к биомаркерам раннего повреждения почки, которые отвечали бы требованиям высокой чувствительности и специфичности, будучи при этом простыми и неинвазивными. Среди новых биомаркеров активно изучаются ассиметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, уромодулин, молекула повреждения почки-1, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой [7–15]. Все они в наибольшей степени изучены как предикторы острого почечного повреждения (ОПП). Однако с практической точки зрения для длительного наблюдения больший интерес представляют предикторы прогрессирующей потери почечной функции. Так, концентрация уромодулина в крови наибольшая у больных, имеющих нормальную функцию почек, она снижается пропорционально прогрессированию стадий ХБП, что позволяет говорить о данном показателе как о маркере количества неповрежденных нефронов. Корреляция уровня уромодулина с величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в отличие от гиперболической корреляции таких параметров,

как креатинин крови и цистатин С, носит линейный характер, что повышает его роль как предиктора прогрессирования ХБП [12, 13]. Перспективным в отношении оценки прогрессирования ХБП также кажется липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой. Повышение его уровня в результате ишемии-реперфузии канальцев позволяет говорить о нем как о высокоспецифичном маркере ОПП в результате острых соматических катастроф, так и о маркере развития контраст-индуцированной нефропатии [14, 15]. Этот биомаркер легко секретируется с мочой, при этом его появление в моче ассоциировано с повреждением именно проксимальных канальцев. Ряд исследований говорят о возможности использования мочевого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, как маркера ухудшения функции почек по сравнению со стабильной ХБП [14, 15].

Успехи медицины способствуют увеличению продолжительности жизни больных, а с возрастом функция почек снижается, при этом небольшие колебания СКФ встречаются достаточно часто и не всегда свидетельствуют о прогрессировании заболевания. Ряд препаратов может негативно влиять на функцию почек. Больные с фибрилляцией предсердий (ФП) с целью профилактики инсульта получают терапию антикоагулянтами. Есть данные о том, что сама по себе ФП связана со снижением почечной функции, что, вероятнее всего, обусловлено повреждением почечной паренхимы в результате микроэмболизации [16, 17]. Варфарин продолжает оставаться наиболее широко назначаемым антикоагулянтным препаратом. В последнее время внимание исследователей привлекает проблема влияния варфарина на почечную функцию, что инспирировано в первую очередь результатами субанализа исследования RE-LY [18], продемонстрировавшими более быстрое снижение СКФ

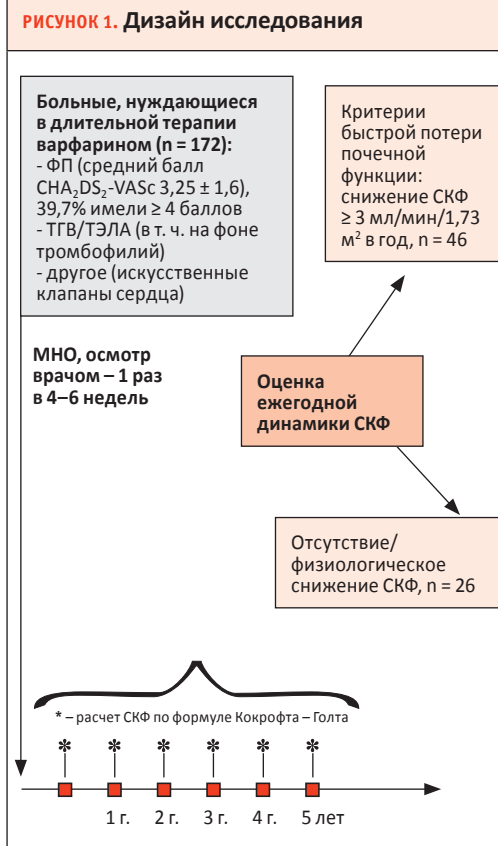
на фоне терапии варфарином по сравнению с таковым при применении дабигатрана. Среди основных причин развития варфарин-ассоциированной нефропатии чаще всего фигурируют две: геморрагическое повреждение канальцев с последующим развитием их некроза и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцинозу почечных артерий [19–21]. Однако данных о клинических факторах, связанных с ухудшением почечной функции у больных, получающих длительно варфарин, в настоящее время недостаточно.

Целью данного проспективного исследования было на основании динамики СКФ у больных, получавших варфарин на протяжении 5 лет, провести поиск клинических факторов и показателей антикоагуляции, ассоциированных с быстрой потерей почечной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

В отделе клинических проблем атеротромбоза на протяжении 15 лет осуществляются проспективное наблюдение и патронаж больных, получающих терапию варфарином с целью профилактики ишемического инсульта при ФП, лечения венозного тромбоза и профилактики тромбоза искусственных клапанов сердца.

В соответствии с поставленными целями настоящее исследование включило в себя фрагмент проспективного 5-летнего наблюдения. Всем пациентам варфарин назначался в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировались 1 раз в 4–6 нед. Всем пациентам подбирались гипотензивная, антиаритмическая, антиангинальная терапия, которую пациенты продолжали получать в дальнейшем, при необходимости терапию корректировали во время ежемесячных визитов.



При наличии гиперлипидемии и СД применялись липидоснижающие и сахароснижающие препараты.

Доза для большинства больных составила 5 мг/сут. Для больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² допускалась стартовая доза 2,5–3,75 мг/сут.

СКФ определялась исходно, а также на протяжении всего исследования с кратностью 1 раз в год. Динамика СКФ определялась как разница между полученными значениями по отношению к исходной величине. Быстрая потеря почечной функции (БППФ) определялась в соответствии с рекомендациями диабетической ассоциации как ежегодное снижение

СКФ ≥ 3 мл/мин/1,73 см² [3]. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение протромбинового времени, % по Квику и расчет МНО проводились в лаборатории клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин STA NeoplastinPlus (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Расчет СКФ проводился расчетным методом по формуле Кокрофта – Голта для креатинина. Стадии ХБП определяли в соответствии с российскими рекомендациями по ХБП и KDIGO [1, 2].

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ STATISTICA 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий были использованы непараметрический критерий Манна – Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий Х-квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовались процедура пошагового дискриминантного анализа и расчет отношения шансов. Для расчета оптимального значения величины максимального МНО как предиктора развития быстрой потери почечной функции был проведен ROC-анализ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 172 пациента (109 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 37 до 82 лет (средний возраст составил $61,8 \pm 9,5$ года). Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*. Когорта пациентов, наблюдаемых в отделе атеротромбоза, подробно описывалась нами ранее [22, 23].

В подавляющем большинстве это пациенты с ФП высокого риска инсульта. Средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила $3,25 \pm 1,6$. При этом 39,7% больных относились к категории высокого риска, имея 4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались АГ (66,3%) и ИБС (30,2%). Каждый четвертый пациент страдал СД. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) встречались более чем у четверти пациентов. Высокая частота ИБС обусловила прием варфарина в сочетании с одним или двумя антиагрегантами у 25% пациентов.

Величина СКФ определялась по формуле Кокрофта – Голта и в среднем составила $90,4 \pm 29,4$ мл/мин. Величина СКФ < 90 была выявлена у 62,5% больных, а СКФ < 60 мл/мин регистрировалась у 11,6% пациентов. Более трети больных (34,3%), включенных в исследование, имели поражение почек, в структуре которого лидировали гипертоническая и диабетическая нефропатии, а также их сочетание у одного и того же больного. Паренхиматозные заболевания почек встречались крайне редко (3,5%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании 5-летнего наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, в соответствии с выбранным критерием оценки БППФ отмечалась у 46 пациентов, что составило 26,7% от всех наблюдаемых больных.

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 46 пациентов, имевших диагностические критерии БППФ, вторую составили 126 больных, динамика СКФ у которых соответствовала физиологическому снижению СКФ или не снижалась на протяжении терапии (*табл. 2*).

При оценке клинических характеристик по результатам однофакторного анализа было

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего, n = 172
Возраст, лет (M ± SD)	61,8 ± 9,5
Мужчины/женщины, n (%)	109/63 (63,4%/36,6%)
Показания к терапии варфарином:	
• Фибрилляция предсердий (ФП), n (%)	155 (90,1%)
• ТГВ/ТЭЛА, n (%)	5 (2,9%)
• Другое (в большинстве случаев искусственные клапаны сердца), n (%)	12 (7,0%)
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc для больных с ФП (M ± SD)	3,25 ± 1,6
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4, n (%)	62 (39,7%)
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	36 (20,9%)
Артериальная гипертензия, n (%)	114 (66,3%)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время), n (%)	55 (31,9%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	47 (27,3%)
Сахарный диабет, n (%)	49 (28,5%)
Пациенты, имеющие поражение почек любого происхождения, всего, в т. ч., n (%):	
• Диабетическая нефропатия, n (%)	27 (15,7%)
• Паренхиматозные заболевания почек, n (%)	6 (3,5%)
• Тромбоэмболии в почечные артерии, чревной ствол, n (%)	4 (2,3%)
Средняя СКФ по формуле Кокрофта – Голта, M ± SD (минимум – максимум)	90,4 ± 29,4 (21,2–210,0)
СКФ по формуле Кокрофта – Голта < 90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	103(59,9%)
СКФ по формуле Кокрофта – Голта, < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	20 (11,6%)
Монотерапия варфарином, n (%)	129 (75,0%)
Сочетание варфарина с одним или двумя ангиагрегантами (аспирин и/или клопидогрел), n (%)	43 (25,0%)
Среднее TTR (M ± SD)	74,2 ± 11,9
Больные, имевшие TTR ≥ 70%, n (%)	108 (62,8%)
Больные, имевшие TTR 60–70%, n (%)	58 (33,7%)
Больные, имевшие TTR < 60%, n (%)	5 (2,9%)
Больные, имевшие TTR < 50%, n (%)	1 (0,6%)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, TTR – time in therapeutic range (время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона), СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

выявлено, что развитие БППФ не определялось исходным значением СКФ как при оценке среднего значения СКФ в группах, так и при отдельной оценке пациентов, имевших исходное значение СКФ < 90 мл/мин и < 60 мл/мин соответственно.

Развитие БППФ не было связано с возрастом, однако малое число пациентов старше 75 лет не позволяет достоверно судить о значимости развития почечного повреждения у пациентов старшей возрастной группы.

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика больных, имевших и не имевших быстрое снижение почечной функции на протяжении 5 лет терапии варфарином

ПОКАЗАТЕЛЬ	БЫСТРАЯ ПОТЕРЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 46	НЕТ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 126	P
Возраст, лет (M ± SD)	62,2 ± 17,7	61,6 ± 9,2	0,3910
Возраст старше 75 лет, n (%)	5 (10,9%)	7 (5,6%)	0,3077
Мужчины/женщины, n (%)	35/9 (76,1%/23,9%)	69/54 (54,8%/45,2%)	0,0135
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc для больных ФП (M ± SD), n (%)	3,2 ± 1,77	3,1 ± 2,0	0,7115
Больные ФП с суммой баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4, n (%)	19 (50,0%)	43 (36,7%)	0,1827
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (54,3%)	89 (70,6%)	0,0679
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	16 (34,8%)	31 (24,6%)	0,2456
ФВ ЛЖ < 40%, n (%)	6 (13,0%)	10 (7,9%)	0,3736
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время)	22 (41,3%)	33 (26,2%)	0,0280
Острый коронарный синдром в анамнезе, n (%)	15 (32,6%)	19 (15,1%)	0,0164
Атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов, n (%)	15 (32,6%)	22 (17,5%)	0,0379
Сахарный диабет, n (%)	13 (28,3%)	37 (29,4%)	1,0000
Пациенты, имеющие поражение почек любого происхождения, всего, в т. ч., n (%):	19 (41,3%)	40 (31,7%)	0,2778
Диабетическая нефропатия, n (%)	12 (23,9%)	15 (11,9%)	0,0326
Исходная СКФ по формуле Кокрофта – Голта (M ± SD)	95,6 ± 28,7	88,6 ± 29,4	0,8291
Исходная СКФ по формуле Кокрофта – Голта < 90 мл/мин, n (%)	25 (54,3%)	78 (61,9%)	0,3848
Исходная СКФ по формуле Кокрофта – Голта < 60 мл/мин, n (%)	4 (8,7%)	16 (12,7%)	0,5963
Прогрессирование ХСН за время наблюдения, n (%)	7 (15,2%)	11 (8,7%)	0,0160
Сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами, n (%)	18 (39,1%)	25 (19,8%)	0,0160
Использование НПВС, n (%)	6 (13,0%)	10 (7,9%)	0,3736
Диуретики, n (%)	12 (26,1%)	25 (19,8%)	0,4050
Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	23 (50,0%)	71 (56,3%)	0,4922
Терапия статинами, n (%)	12 (26,1%)	30 (23,8%)	0,8271
Злоупотребление алкоголем, n (%)	13 (28,3%)	24 (19,0%)	0,2118

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Развитие БППФ ассоциировалось с мужским полом – среди пациентов с БППФ мужчин было три четверти, что достоверно выше, чем в группе с отсутствием драматического снижения СКФ.

Больные с БППФ чаще имели ИБС, ОКС в анамнезе, а также атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов. Развитие БППФ не было связано с исходной ХСН, в т.ч. и при отдельной оценке у больных с ФВ ЛЖ < 40%. Однако прогрессирование ХСН за время наблюдения достоверно ассоциировалось с БППФ.

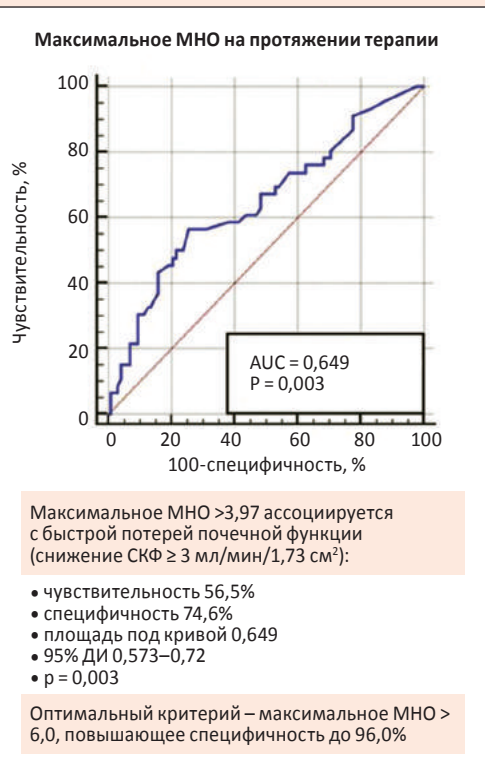
Число пациентов, имеющих диагноз СД, в обеих группах было сопоставимо, однако диабетическая нефропатия достоверно чаще встречалась у больных, имевших БППФ.

При оценке влияния сопутствующей терапии было выявлено, что факторами, связанными с развитием БППФ, оказалось сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами. Достоверного влияния приема НПВС и диуретиков на почечную функцию среди участников нашего исследования выявлено не было. Процент получающих липидснижающую терапию статинами, а также терапию ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II в обеих группах был сопоставим.

Для оценки прогностической значимости уровня максимального МНО в развитии БППФ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на *рисунке 2*.

По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО > 3,97 ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%, $p=0,003$), а значение максимального МНО > 6,0 повышало специфичность анализа до 96%. В соответствии с полученными данными был проведен детальный анализ показателей, отражающих антикоагулянтный эффект терапии варфарином на протяжении

РИСУНОК 2. Прогностическая значимость уровня максимального МНО в развитии быстрой потери почечной функции



5-летней терапии у больных, отнесенных к категории БППФ, и пациентов, СКФ у которых не снижалась или динамика СКФ соответствовала физиологическому снижению (*табл. 3*).

На основании однофакторного анализа было выявлено, что среднее значение ТТР в сравниваемых группах было сопоставимо, как и процент больных, находившихся в целевом диапазоне МНО в течение 5 лет терапии. Для больных с БППФ достоверно чаще отмечались показатели чрезмерной гипокоагуляции. Так, значение максимального МНО на протяжении терапии $\geq 3,97$ отмечалось достоверно чаще в группе больных, имевших БППФ, также

ТАБЛИЦА 3. Показатели антикоагуляции на протяжении 5-летней терапии варфарином

ПОКАЗАТЕЛЬ	БЫСТРАЯ ПОТЕРЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 46	НЕТ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 126	P
Среднее TTR, M ± SD	73,1 ± 14,7	74,6 ± 12,6	0,8796
Больные, имевшие TTR ≥ 70%, n (%)	28 (60,9%)	80 (63,4%)	0,8587
Больные, имевшие TTR 60–70%, n (%)	18 (39,1%)	40 (31,7%)	0,3889
Больные, имевшие TTR < 60%, n (%)	0	6 (4,9%)	0,2997*
Максимальное МНО на протяжении лечения, M ± SD (минимум – максимум)	4,2 ± 1,47 (2,5–8,5)	3,6 ± 1,16 (2,4–8,8)	0,3601
МНО ≥ 4,0, n (%)	20 (43,5%)	31 (24,6%)	0,0231
МНО ≥ 4,0 2 раза подряд, n (%)	6 (13,0%)	8 (6,3%)	0,2052
МНО ≥ 4,0 по крайней мере 2 раза в год, n (%)	11 (23,9%)	15 (11,9%)	0,0585
Макс. МНО ≥ 3,97 n (%)	24 (52,2%)	33 (26,2%)	0,0019
Макс. МНО ≥ 6,0 n (%)	7 (15,2%)	7 (5,6%)	0,0567

Примечание: * – поправка Йетса, TTR – time in therapeutical range, время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона.

чаще отмечались эпизоды развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО ≥ 4,0) – по крайней мере дважды в год (табл. 3).

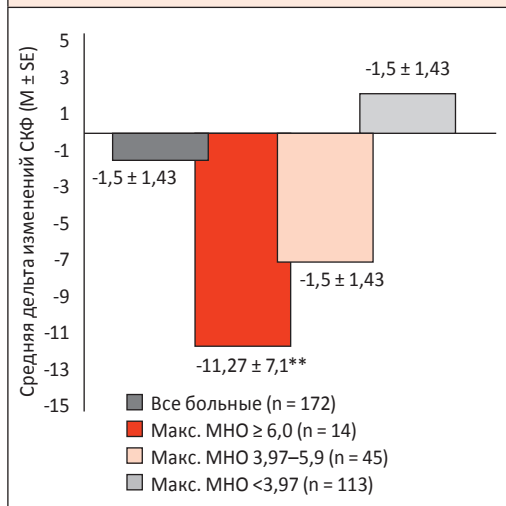
В соответствии с выявленными данными ROC-анализа отрезными точками была проанализирована динамика СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином в зависимости от величины значения максимального МНО. Средняя дельта изменений СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином при анализе всей когорты больных составила $-1,5 \pm 1,43$ мл/мин. Было выявлено, что у больных, имевших максимальное МНО ≥ 6,0 (n = 14), отмечалась наибольшая отрицательная динамика СКФ: $-11,27 \pm 7,1$ мл/мин. Для пациентов, имевших значение максимального МНО 3,97–5,9, также средняя дельта изменений СКФ имела отрицательное значение $-7,47 \pm 2,5$ мл/мин. У пациентов, значение: максимального МНО у которых не превышало 3,97, в среднем

отмечалась положительная динамика СКФ: $2,42 \pm 1,63$ мл/мин (рис. 3).

На основании расчета отношения шансов было определено, что значение МНО 3,97–5,9 повышало риск развития БППФ в 3,07 раза (ОШ 3,07, 95% ДИ 1,5241–6,2017, p=0,0017), так же как и значение МНО ≥ 6,0 (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,0073–9,2433, p=0,0485) (рис. 3).

С целью поиска предикторов БППФ (снижение СКФ ≥ 3 мл/мин/1,73 м² в год) на фоне 5-летней терапии варфарином был проведен пошаговый дискриминантный анализ, в который были включены следующие параметры, значение p для которых было <0,2: средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc для больных ФП ≥ 4, диабетическая нефропатия, ИБС, острый коронарный синдром в анамнезе, атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов, сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами, прогрессирование ХСН

РИСУНОК 3. Средняя дельта изменений СКФ (мл/мин) на протяжении 5 лет терапии варфарином в зависимости от значения максимального МНО. Результаты представлены в виде М ± SE



* ОШ 3,07 (95% ДИ 1,5241–6,2017), p=0,0017

** ОШ 3,05 (95% ДИ 1,0073–9,2433), p=0,0485

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

за время наблюдения, МНО ≥ 4,0 по крайней мере 2 раза в год, максимальное МНО ≥ 3,97 и максимальное МНО ≥ 6,0. По результатам дискриминантного анализа предикторами БППФ (≥3 мл/мин/1,73 м² в год) на фоне 5-летней терапии варфарином были значение максимального МНО ≥ 3,97 (F=10,45, p = 0,0014), ИБС (F=8,7, p = 0,0036), диабетическая нефропатия (F=5,29, p = 0,0226) и количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 (F=5,05, p = 0,0258). Результаты представлены в *таблице 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП – независимый фактор риска развития ССЗ [1–6]. Функция почек определяется суммой классических факторов риска тромботических осложнений и напрямую связана

ТАБЛИЦА 4. Предикторы быстрой потери почечной функции (снижение СКФ ≥ 3 мл/мин/1,73 м² в год) на фоне 5-летней терапии варфарином по результатам многофакторного дискриминантного анализа

ПРИЗНАК	F-REMOVE	P-LEVEL
Максимальное МНО на протяжении терапии ≥ 3,97	10,45	0,0014
ИБС	8,7	0,0036
Диабетическая нефропатия	5,29	0,0226
Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4	5,05	0,0258

с пожилым возрастом, женским полом, наличием СД и АГ [24, 25]. Введение оценки СКФ повышает предсказательную значимость шкалы CHA₂DS₂-VASc в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений, опережая по значимости такие показатели, как возраст, СД, ХСН, сосудистые заболевания, и уступая только анамнезу инсульта и системных эмболий [26].

У пациентов с ХБП необходимо оценивать уровень СКФ не реже одного раза в год, при этом снижение, равное 1 мл/мин в год, считается физиологическим [1, 6]. Нами была оценена динамика СКФ на протяжении 5 лет у 172 пациентов, получавших терапию варфарином, в подавляющем большинстве случаев – в связи с наличием факторов риска инсульта, обусловленных ФП. Оценивая почечную функцию в динамике, важно различать понятия «острое почечное повреждение» (термин и его диагностические критерии, принятые вместо понятия «острая почечная недостаточность» в 2004 г.) и «быстрая потеря почечной функции» [1]. Среди наших пациентов развитие ОПП мы наблюдали в единственном случае, который был описан нами ранее [27]. От ОПП необходимо отличать БППФ,

под которой следует понимать стабильное снижение СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м²/год [2]. Нами в качестве величины, определяющей БППФ, использовалось снижение СКФ ≥ 3 мл/мин в год, принятое диабетической ассоциацией [9] и показавшее свою значимость при прогностическом наблюдении [3].

Функция почек у кардиологических пациентов в первую очередь обусловлена факторами риска ССЗ: АГ, ИБС, СД и ХСН. Так, по данным проспективных наблюдений за пациентами с ХСН, значимое ухудшение функции почек отмечалось у каждого четвертого больного [28, 29]. Проведенный метаанализ [30], включивший более 1 млн пациентов из 57 исследований, показал, что факторами риска ухудшения почечной функции являются исходная ХБП, АГ и СД, возраст и использование диуретиков.

Тесная связь ФП с основными факторами риска ССЗ объясняет повышенный риск прогрессирования ХБП у данной категории больных [16, 17]. В нашем исследовании около 40% больных с ФП имели по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ≥ 4 баллов, что характеризует их как пациентов высокого риска инсульта. Действительно, российские пациенты с ФП характеризуются большей тяжестью по сравнению с таковыми в других странах [31]. Так, и у пациентов, включенных в наше исследование, при среднем возрасте 61,8 года, у каждого четвертого имелись СД и ХСН, у каждого третьего – ИБС. Именно тяжесть больных с ФП, выраженная в количестве баллов ≥ 4 , показала себя независимым предиктором БППФ.

По данным 5-летнего наблюдения, у 26,7% пациентов, получающих варфарин, была отмечена БППФ. В отличие от ряда крупных исследований [28–30], включающих в том числе пациентов с серьезной почечной недостаточностью, мы не нашли связи развития БППФ с исходной величиной СКФ, хотя

больных с величиной СКФ < 60 мл/мин было всего 11,6%. Ранее на основании квартильного анализа нами было показано, что СКФ $< 70,8$ мл/мин также не была связана с дальнейшим ухудшением функции почек на протяжении терапии варфарином [27]. Наиболее вероятным объяснением является возможность коррекции таких факторов, как АГ, СД и компенсация явлений ХСН при регулярных врачебных осмотрах в рамках созданной патронажной системы.

Гендерные различия в развитии прогрессирования ХБП являются предметом дискуссии [32–35]. Среди пациентов нашего исследования БППФ по результатам однофакторного анализа ассоциировалась с мужским полом. Негативное влияние мужского пола на ХБП показано в ряде крупных исследований и регистров [34, 35]. Возможным объяснением может являться более высокая частота мультифокального атеросклероза и ИБС у мужчин по сравнению с женщинами.

В нашем исследовании число пациентов старше 75 лет было невелико, и по результатам однофакторного анализа не было выявлено отрицательного влияния возраста на прогрессирование почечной функции. Малое число наблюдений пожилых больных, несомненно, является ограничением нашей работы, однако в крупном исследовании GISSI-HF было показано, что пациенты с ХСН, имевшие значимое ухудшение функции почек на протяжении 36 мес. терапии, были достоверно моложе больных, снижение СКФ у которых не было так драматично. Возможным объяснением этого является тот факт, что среди пациентов пожилого возраста больше больных с тяжелой почечной недостаточностью, но в целом для старшей возрастной группы характерны более медленные темпы ухудшения почечной функции [33, 35].

По результатам проспективного 5-летнего наблюдения за больными, получающими

варфарин, клиническими предикторами БППФ показали себя ИБС и диабетическая нефропатия.

Исследований, посвященных отдельно оценке динамики функции почек у больных с ИБС, немного, однако их результаты согласуются с нашими данными. Так, в исследованиях [36, 37] была показана связь периферического атеросклероза с развитием ХБП, а по результатам работы [38] предиктором снижения СКФ оказалась ИБС, наличие которой повышало риск развития тяжелой ХБП более чем в 2 раза.

АГ и СД являются общепризнанными основными факторами риска развития и прогрессирования ХБП [3–5, 34, 35, 39–44]. При этом достижение целевого снижения АД положительно сказывается на динамике почечной функции на протяжении времени. Именно с обязательным достижением стабильных целевых цифр АД перед назначением варфарина мы связываем отсутствие влияния анамнеза АГ на БППФ у участников нашего исследования. Среди них процент больных, имевших и не имевших диагноз СД (вне зависимости от типа терапии), был сопоставим в группах с физиологической и быстрой потерей почечной функции. Надо отметить, что, несмотря на прямую зависимость развития и прогрессирования ХБП от степени компенсации СД, четкая связь выявляется при уровне гликированного гемоглобина $>7\%$ [40–42]. Среди участников нашего исследования с установленным диагнозом СД были больные, у которых гликемия была компенсирована на протяжении всего периода наблюдения, в т.ч. и на фоне соблюдения диеты, без гипогликемической терапии.

Негативное влияние протеинурии на ухудшение функции почек подтверждено результатами многочисленных исследований и в настоящее время не подвергается сомнению

[40, 42–45]. Так, по данным [46], для пациентов с СД, имеющих протеинурию, средняя динамика СКФ за 4 года наблюдения составила $-8,42$ мл/мин, что было вдвое больше по сравнению с пациентами без протеинурии. В нашем исследовании именно диабетическая нефропатия показала себя предиктором БППФ по результатам многофакторного анализа.

Среди причин развития варфарин-ассоциированной нефропатии чаще всего фигурируют две: геморрагическое повреждение канальцев с последующим развитием их некроза и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцинозу почечных артерий [19–21].

Основой безопасности терапии варфарином является нахождение значений МНО внутри целевого диапазона. Выполненные еще на рубеже веков работы [47–53] продемонстрировали драматичное увеличение риска геморрагических осложнений при повышении МНО, а исследование SPIRIT [51] показало, что риск внутричерепного кровоизлияния возрастает в 1,37 раза при увеличении МНО на каждые 0,5 единицы выше терапевтического диапазона. Оценка исследований и регистров последних лет также продемонстрировала связь развития крупных кровотечений с отсутствием нахождения значений МНО внутри терапевтического диапазона [54, 55]. Результаты проведенного нами ROC-анализа подтверждают значение чрезмерной гипокоагуляции в развитии БППФ. Значение максимального МНО $\geq 3,97$ ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%, $p = 0,003$), а значение максимального МНО $\geq 6,0$ повышало специфичность теста до 96%. При этом значение максимального МНО $\geq 3,97$ подтвердило свою высокую прогностическую значимость в отношении развития БППФ и по результатам дискриминантного анализа.

Одним из механизмов варфарин-ассоциированной нефропатии считается геморрагическое повреждение канальцев с их последующим острым некрозом, что было подтверждено наблюдением развития терминальной почечной недостаточности на фоне чрезмерной гипокоагуляции у 9 больных с исходной ХБП на фоне тяжелого СД [19, 20]. Насколько правомочно экстраполировать на всех пациентов, принимающих варфарин, единичные случаи развития варфарин-ассоциированной необратимой нефропатии у больных с серьезной ХБП на фоне тяжелого СД, является предметом дискуссии. В связи с этим интересными представляются данные [56] о том, что по результатам биопсии более 500 пациентов с клиническими признаками ОПП острый некроз канальцев выявлялся в 43% случаев при СД и только у 17% больных, генез ХБП у которых не был связан с СД.

Важно, что при всей дискутабельности степени клинического значения варфарин-ассоциированной нефропатии все исследования подтверждают значимость достижения и удержания МНО в пределах целевого диапазона без развития чрезмерной гипокоагуляции. Выполненный в нашей работе детальный анализ зависимости динамики СКФ от величины максимального МНО подтверждает этот факт. У пациентов со значением максимального МНО $\geq 3,97$ средняя дельта изменений СКФ имеет отрицательное значение, а наибольшая отрицательная динамика характерна для больных с максимальным МНО $\geq 6,0$. Рассчитанное отношение шансов развития БППФ подтверждает высокую прогностическую значимость величины максимального МНО.

ВЫВОДЫ

На основании 5-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что БППФ (определяемая как ежегодное снижение СКФ ≥ 3 мл/мин/1,73 см²) регистрировалась у 26,7% больных.

По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО $>3,97$ ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%, $p=0,003$).

Результаты исследования демонстрируют, что для пациентов, имевших значение максимального МНО $\geq 3,97$, средняя дельта изменений СКФ имеет отрицательное значение ($-7,47 \pm 2,5$ мл/мин), а наибольшая отрицательная динамика характерна для больных, имевших максимальное МНО $\geq 6,0$ ($-11,27 \pm 7,1$ мл/мин). У пациентов, у которых значение максимального МНО не превышало 3,97 в среднем отмечалась положительная динамика СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином – $2,42 \pm 1,63$ мл/мин.

Максимальное МНО 3,97–5,9 повышало риск развития БППФ (ОШ 3,07, 95% ДИ 1,5241–6,2017, $p=0,0017$), так же как и значение МНО $\geq 6,0$ (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,0073–9,2433, $p=0,0485$).

По результатам дискриминантного анализа предикторами БППФ на фоне 5-летней терапии варфарином были значение максимального МНО $\geq 3,97$ ($F=10,45$, $p=0,0014$), ИБС ($F=8,7$, $p=0,0036$), диабетическая нефропатия ($F=5,29$, $p=0,0226$) и количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 ($F=5,05$, $p=0,0258$).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2, 2011, 10 (6)./National guidelines for cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. Annex 2, 2011, 10 (6).
2. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*, 2010, 159: 1102–1127.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22 (5): 743–751.
4. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013, 34: 2159–2219.
5. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635–7011.
6. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 158 (11): 825–830. PMID: 23732715.
7. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*, 2018 Jan 6. doi: 10.1007/s11255-017-1781-x.
8. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B et al. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci*, 2017 Aug 4, 18 (8). pii: E1702. doi: 10.3390/ijms18081702.
9. Bhavsar NA, Koettgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as Predictors of Incident CKD Stage 3: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 60 (2): 233–240.
10. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Larson MG et al. Analysis of a Urinary Biomarker Panel for Incident Kidney Disease and Clinical Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013, 24 (11): 1880–1888.
11. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 3283–3289.
12. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*, 2016 Mar, 95 (10): e3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011.
13. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant*, 2010 Jun, 25 (6): 1896–1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748.
14. Lobato GR, Lobato MR, Thomé FS, Veronese FV. Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes. *Braz J Med Biol Res*, 2017 Mar 30, 50 (5): e6106.
15. Obermüller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*, 2014 Jan, 46 (1): 1–7. doi: 10.1007/s11255-013-0448-5.
16. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*, 2010, 159: 1102–1107.
17. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anti-coagulants. *Am Heart J*, 2017, 184: 150–155.
18. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly Stuart J et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*, 2015, 65: 2481–2493.
19. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin B H et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney International*, 2011, 80: 181–189.
20. Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy: Is an AKI Elephant Hiding in Plain View? *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (21): 2284–2286.
21. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev*, 2012 Jul, 26 (4): 155–166.
22. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения

- и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*, 2017, 2: 115–130./Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The effectiveness of long-term warfarin therapy: impact on the frequency of ischemic disorders of cerebral circulation and the clinical predictors of their development (the results of a prospective 10-year observation). *Aterotromboz*, 2017, 2: 115–130.
23. Крощаева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*, 2017, 1: 145–162./Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The effectiveness of long-term warfarin therapy: impact on the frequency of ischemic disorders of cerebral circulation and the clinical predictors of their development (the results of a prospective 10-year observation). *Aterotromboz*, 2017, 2: 115–130.
24. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1296–1305.
25. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012, 367: 625–635.
26. Bautista J, Bella A, Chaudhari A. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J*, 2015 Apr, 8 (2): 226–231.
27. Землянская О.А., Крощаева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Тер Архив*, 2017, 89 (9): 78–86./Zemlyanskaya OA, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Kidney function in patients long-taking warfarin (5-year prospective observation). *Ter Arkhiv*, 2017, 89 (9): 78–86.
28. Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 2007 Oct, 13 (8): 599–608.
29. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000 Mar 1, 35 (3): 681–689.
30. Damman K, Valente MA, Voors AA et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014 Feb, 35 (7): 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/eh386. Epub 2013 Oct 27.
31. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*, 2012, 163 (1): 13–19.
32. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*, 2003 Nov, 14 (11): 2934–2941.
33. Eriksenand BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*, 2006 Jan, 69 (2): 375–382.
34. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of non diabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2000 Feb, 11 (2): 319–329.
35. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis*, 2003 Jan, 41 (1): 1–12.
36. Luo Y, Li X, Li J et al. Peripheral arterial disease, chronic kidney disease, and mortality: the Chinese Ankle Brachial Index Cohort Study. *Vasc Med*, 2010 Apr, 15 (2): 107–112. doi: 10.1177/1358863X09357230. Epub 2010 Feb 4.
37. Paraskevas KI, Giannoukas AD, Mikhailidis DP. Renal function impairment in peripheral arterial disease: an important parameter that should not be neglected. *Ann Vasc Surg*, 2009 Sep-Oct, 23 (5): 690–699. doi: 0.1016/j.avsg.2009.06.002.
38. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J*, 2017 Feb, 184: 150–155. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.017. Epub 2016 Nov 4.
39. Beddhu S, Rocco MV, Toto R et al., SPRINT Research Group. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2017 Sep 19, 167 (6): 375–383. doi: 10.7326/M16-2966. Epub 2017 Sep 5.
40. MacIsaac RJ, Jerums G, Kincin EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes*, 2017 May 15, 8 (5): 172–186. Published

- online 2017 May 15. doi: 10.4239/wjd.v8.i5.172
PMCID: PMC5437616.
41. Bash LD, Selvin E, Steffes M et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 2440–2447. PMC free article. PubMed.
 42. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 1920–1927. PubMed.
 43. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney Risk Models to Predict Chronic Kidney Disease and Its Progression: A Systematic Review. *Lancet*, 2012, 379: 165–180. Published Online August 15, 2011. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
 44. De Zeeuw D. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker but also a target for treatment? *Kidney Int*, 2004, 66: S2–6.
 45. Levey AS, Cattran D, Friedman A et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 205–226.
 46. Dreyer G, Hull S, Mathur R et al. Progression of chronic kidney disease in a multi-ethnic community cohort of patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2013 Aug, 30 (8): 956–963. doi: 10.1111/dme.12197. Epub 2013 Apr 20.
 47. Fihn SD, McDomell M, Matin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*, 1993 Apr 1, 118 (7): 511–520.
 48. Mhairi Copland, Walker ID, Campbell R. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 61 (17): 2125–2128.
 49. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *G Ital Cardiol*, 1997, 27 (3): 231–243.
 50. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*, 1999, 53 (6): 1319–1327.
 51. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med*, 1999, 159 (12): 1322–1328.
 52. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333 (1): 5–10.
 53. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996, 348: 423–428.
 54. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S et al. GARFIELD-AF Investigators Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol*, 2016 Aug, 174 (4): 610–623.
 55. Diener HC. Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21 (4): 279–293.
 56. Sharma SG, Bombard AS, Radhakrishnan J et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8 (10): 1718–1724.

Д.А. Сычев¹, А.Н. Леванов², Т.В. Шелехова², П.О. Бочков^{1,3}, Н.П. Денисенко^{1,3}, К.А. Рыжикова^{1,3},
К.Б. Мирзаев^{1,3}, Е.А. Гришина^{1,3}, М.А. Гаврилов⁴

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

² ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

³ НИЦ РМАНПО (фармакокинетика)

⁴ НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ABCB1 И CES1 НА УРОВНИ РАВНОВЕСНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ДАБИГАТРАНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Пероральные антикоагулянты широко применяются для профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава [1]. Генетические особенности пациентов влияют на эффективность и безопасность антикоагулянтов [2]. Дабигатран этексилат является прямым ингибитором тромбина, используемым в качестве профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) в Европе и России [3]. В данном исследовании оценивалось влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на пиковую и остаточную концентрацию дабигатрана у ортопедических пациентов.

Материал и методы: в исследование включено 30 пациентов в возрасте от 43 до 77 лет после оперативного лечения – эндопротезирования коленного сустава. Все пациенты получали дабигатрана этексилат в дозе 220 мг/сут для профилактики ВТЭО. Генотипирование по полиморфизму генов ABCB1 и CES1 проводилось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Проводилось определение пиковой и остаточной концентрации дабигатрана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты: обнаружено, что генотип ТТ полиморфизма С3435Т гена MDR1 ассоциируется с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана, чем генотип СС ($p < 0,1$). Для полиморфизма rs2244613 гена CES1 статистически значимые результаты получены у пациентов моложе 60 лет ($p < 0,05$). При анализе комбинации гаплотипов по двум полиморфизмам выявлено, что наиболее часто встречающееся сочетание гаплотипов СС (rs1045642) ABCB1/СТ (rs2244613) CES1 достоверно связано с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана по сравнению с совокупностью остальных комбинаций гаплотипов ($p = 0,002$).

Выводы: при обследовании когорты пациентов, получающих дабигатран для профилактики ВТЭО в период эндопротезирования крупных суставов, подтверждено, что SNPs С3435Т ABCB1 и rs2244613 CES1 могут играть важную роль в изменении концентрации дабигатрана. Данных за влияние SNP ABCB1 rs4148738 на пиковую концентрацию дабигатрана не получено.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, венозные тромбозомболические осложнения, ABCB1, CES1, rs4148738, С3435Т, фармакогенетика.

D.A. Sychev¹, A.N. Levanov², T.V. Shelekhova², P.O. Bochkov^{1,3}, N.P. Denisenko^{1,3}, K.A. Ryzhikova^{1,3}, K.B. Mirzaev^{1,3}, E.A. Grishina^{1,3}, M.A. Gavrilov⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education FGBOU DPO of the Ministry of Health of Russia

² V.I. Razumovsky Saratov State Medical University FGBOU VO of the Ministry of Health of Russia, Saratov

³ Research Centre of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (pharmacokinetics)

⁴ Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University FGBOU VO of the Ministry of Health of Russia

IMPACT OF ABCB1 AND CES1 GENETIC POLYMORPHISMS ON TROUGH STEADY-STATE DABIGATRAN CONCENTRATIONS IN PATIENTS AFTER ENDOPROSTHESIS OF KNIFE JOIN

Oral anticoagulants are widely used to prevent thromboembolic events in patients following total knee arthroplasty [1]. The genetic characteristics of patients affect the efficacy and safety of anticoagulants [2]. Dabigatran etexilate is a direct inhibitor of thrombin used as a prophylaxis of venous thromboembolic events (VTE) in Europe and Russia. [3]. This study evaluated the impact of ABCB1 and CES1 genetic polymorphisms on the peak and residual dabigatran concentration in orthopedic patients.

Material and methods: A total of 30 patients aged 43 to 77 years following knee joint replacement were enrolled in the study. All patients received dabigatran etexilate at a dose of 220 mg/day for the prevention of VTE. ABCB1 and CES1 genetic polymorphism genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR). The peak and residual concentrations of dabigatran were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results: It was found that the TT genotype of the MDR1 gene C3435T polymorphism is associated with a higher peak concentration of dabigatran than the CC genotype ($p < 0.1$). Statistically significant results for CES1 gene rs2244613 polymorphism were obtained in patients younger than 60 years ($p < 0.05$). The analysis of the haplotypes combination in two polymorphisms showed that the most common haplotype combination CC (rs1045642) ABCB1/CT (rs2244613) CES1 was significantly associated with a higher peak concentration of dabigatran compared to the rest of haplotype combinations ($p = 0.002$).

Conclusions: The examination of a cohort of patients receiving dabigatran for the prevention of VTE during the period of large joints arthroplasty showed that SNPs C3435T ABCB1 and rs2244613 CES1 could play an important role in changing dabigatran concentrations. No data suggestive of the impact of SNP ABCB1 rs4148738 on the peak concentration of dabigatran were received.

Keywords: novel oral anticoagulants, dabigatran, venous thromboembolic events, ABCB1, CES1, rs4148738, C3435T, pharmacogenetics.

ВВЕДЕНИЕ

По мере увеличения средней продолжительности жизни в мире растет потребность в эндопротезировании суставов. Частота выполнения первичного эндопротезирования коленных суставов неуклонно возрастает и превышает 100 случаев на 100 тыс. населения в год [4]. Наряду с высокой потребностью населения в операциях по эндопротезированию возрастает и необходимость в назначении новых оральных антикоагулянтов (НОАК), в частности дабигатрана, для профилактики ВТЭО [5].

Эндопротезирование крупных суставов характеризуется массивным повреждением мышечной и костной тканей. Для такого рода оперативных вмешательств характерен повышенный риск больших нежелательных сосудистых событий (MAVE), венозных тромбозомических осложнений (ВТЭО) [6]. Наибольший интерес для травматологов-ортопедов

представляют так называемые новые пероральные антикоагулянты, которые удобны в применении. Эти препараты не требуют парентерального введения и тщательного лабораторного контроля системы гемостаза. Возможно амбулаторное наблюдение за такими пациентами, следовательно, длительность стационарного лечения сокращается. В итоге значительно снижаются затраты на лечение, что выгодно отличает терапию новыми пероральными антикоагулянтами от лечения непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), нефракционированными гепаринами (НФГ) и низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [7, 8].

Дабигатран – относительно новый конкурентный селективный прямой ингибитор тромбина обратимого действия. Антикоагулянтный эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе

на всем протяжении лечения. Максимальная концентрация дабигатрана в плазме достигается примерно через 1–3 ч после перорального приема [9]. Дабигатрана этексилат является пролекарством с низкой биодоступностью, 6,5% которого после всасывания под действием эстераз печени, в частности карбоксилэстераз (КЭ), в плазме быстро превращается в активный дабигатран – основной активный метаболит. У человека карбоксилэстераза-1 (CES1) находится преимущественно в печени, а карбоксилэстераза-2 (CES2) – в тонком кишечнике. Эти карбоксилэстеразы отличаются по субстратной специфичности. Карбоксилэстераза-1 гидролизует преимущественно эфиры с короткой спиртовой и длинной ацильной группой, к которым относится дабигатрана этексилат [10].

Ген карбоксилэстеразы-1 (CES1) у человека находится в локусе 16q13-q22.1. Генетические варианты карбоксилэстеразы человека были обнаружены относительно недавно, с появлением рутинных методов анализа ДНК, поскольку биохимический анализ активности фермента у человека невозможен вследствие отсутствия КЭ в крови [11].

Дабигатрана этексилат является субстратом гликопротеина-P, кодируемого геном ABCB1. Различные генотипы по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 ассоциируются с разной активностью P-гликопротеина, что может оказывать влияние на фармакокинетику дабигатрана [12].

В исследовании RE-LY было показано, что гены ABCB1 и CES1 ассоциированы с концентрацией дабигатрана. Генотипирование и определение концентрации дабигатрана проводились у 1490 пациентов с фибрилляцией предсердий и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений [13]. Так, было показано, что минорный аллель гена ABCB1, SNP rs4148738, ассоциирован

с повышением пиковой концентрации на 12%. В других исследованиях продемонстрировано, что ингибиторы гликопротеина-P увеличивают биодоступность дабигатрана на 12–23% [14, 15]. Пациентам, принимающим совместно с дабигатраном ингибиторы P-гликопротеина, в частности, верапамил, кларитромицин и амиодарон, может потребоваться коррекция дозы, т.к. данные препараты могут увеличивать AUC дабигатрана и, как следствие, усиливать его антикоагулянтный эффект и повышать риск кровотечений [16].

При изучении дабигатрана в исследовании RE-LY носительство полиморфизма rs2244613 гена CES1 встречалось у 32,8% пациентов (29,4% – гетерозиготы, 3,4% – гомозиготы) и было ассоциировано с более низким уровнем активного метаболита дабигатрана. Минимальная концентрация дабигатрана в крови снижалась на 15%, что соответствовало снижению на 27% относительного риска развития кровотечений, стандартизованного с учетом дозы дабигатрана, возраста, пола пациентов, оценки по шкале CHADS₂, наличия сопутствующего применения аспирина и определенного клиренса креатинина. Таким образом, у носителей полиморфизма rs2244613 определялся более низкий риск кровотечения, что согласуется с его влиянием на остаточную равновесную концентрацию препарата [13].

CES1 может иметь мутации в разных аллелях, что обуславливает медленное выведение и высокую концентрацию некоторых лекарственных препаратов в крови [17–19].

В более поздних исследованиях изучалось влияние полиморфизмов rs2244613 и rs8192935 гена CES1 на фармакокинетику дабигатрана. В исследование Dimatteo et al. были включены 92 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран [20].

У гетерозигот по полиморфизму rs8192935 установлено снижение остаточной равновесной

концентрации дабигатрана на 3%, у гомозигот – на 11%. При изучении гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 установлено снижение остаточной равновесной концентрации дабигатрана на 2% и 3% соответственно [20].

Вероятно, полиморфизм генов ABCB1 и CES1 играет ключевую роль в индивидуальных изменениях концентрации активного метаболита дабигатрана в крови.

В нашем исследовании изучалось влияние полиморфизмов генов ABCB1 и CES1 на пиковые плазменные концентрации дабигатрана этексилата у пациентов после тотального эндопротезирования коленных суставов в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с сентября по ноябрь 2016 г. на базе Саратовского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии (г. Саратов) и Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО РМАНПО (г. Москва). В исследование были включены 30 пациентов (28 женщин и двое мужчин) в возрасте от 43 до 77 лет. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Все процедуры проводились с учетом национального законодательства (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика»), правил Good Clinical Practice (GCP) (качественной клинической практики) и международных этических норм (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Информация о пациентах заносилась в обезличенные индивидуальные карты пациентов. Согласно национальным рекомендациям, всем пациентам после перенесенного оперативного вмешательства – тотального эндопротезирования коленного сустава проводилась профилактика ВТЭО, назначался дабигатрана этексилат в дозе 220 мг/сут за один прием в течение 1 мес. Определение концентрации дабигатрана этексилата всем пациентам проводилось на 5-е сут после оперативного вмешательства (тотального эндопротезирования коленного сустава). С этой целью выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3 емкостью 6 мл перед приемом 220 мг дабигатрана этексилата и через 3 ч после приема препарата. Затем из крови выделялась плазма и замораживалась при –40 °С. Концентрацию дабигатрана в плазме определяли методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с К3 ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» для выделения геномной ДНК из цельной крови (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфного маркера гена CES1 (rs2244613) определялось ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью коммерческих наборов реагентов «ГенТест CES1» (ООО «Номотек», Москва, Россия). Программа амплификации включает в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 мин, затем денатурация при 95 °С – 10 сек и отжиг при 60 °С – 30 сек в течение 50 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM, HEX или FAM и HEX. Генотипирование проводилось

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

ВАРИАНТЫ	ВСЕ ПАЦИЕНТЫ (n = 30), ДАБИГАТРАН ЭТЕКСИЛАТ 220 МГ 1 Р/СУТ
Возраст, лет, медиана (диапазон)	62,5 (43–77)
Пол, м/ж	2/28
ИМТ, кг/м ² , медиана (диапазон)	35,3 (32,0–38,7)
СКД-ЕР1, мл/мин/1,73 м ² , медиана (диапазон)	86,5 (74,0–95,0)
Пиковая концентрация дабигатрана, нг/мл, медиана (диапазон)	16,9 (10,1–65,6)

на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Генотипирование пациентов на носительство полиморфного варианта rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 также проводилось с применением ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows.

Данные представлены в виде медианы и диапазона 25–75%, если не указано иное.

Статистическая значимость различий результатов оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Значение вероятности менее 0,05 считалось статистически значимым.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принимали участие 30 пациентов (28 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 43 до 77 лет (данные представлены в *таблице 1*). Всем пациентам проведено тотальное эндопротезирование коленного сустава по поводу деформирующего остеоартроза. Все пациенты получали дабигатран в дозе 220 мг/сут за один прием в течение 1 мес.

В сопроводительной терапии все пациенты получали с целью обезболивания кетопрофен 200 мг/сут, с целью профилактики инфекционных осложнений – цефтриаксон 2,0 г/сут. Никто из пациентов не получал препараты, являющиеся субстратами гликопротеина Р и карбоксилэстеразы.

Частота аллелей по локусам гена ABCB1 rs4148738 составила: у пациентов с GG – 11 (36,7%), у пациентов с GA – 15 (50%) и у пациентов с AA – 4 (13,3%). Частоты аллелей полиморфизма

ТАБЛИЦА 2. Частоты аллелей полиморфизма маркера C3435T гена ABCB1

ГЕНЫ	SNP	ГЕНОТИПЫ	N (%)	МИНОРНЫЙ АЛЛЕЛЬ	MAF (%)
ABCB1	rs4148738	GG	11 (36,7)	A	38,3
		GA	15 (50)		
		AA	4 (13,3)		
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	CC	5 (16,7)	T	58,3
		CT	15 (50)		
		TT	10 (33,3)		
CES1	rs2244613	CC	20 (66,7)	A	23,3
		CA	6 (20)		
		AA	4 (13,3)		

* $p > 0,5$; ** $p < 0,1$

маркера C3435T гена ABCB1 распределились следующим образом: генотип CC – у 5 (16,7%) пациентов, генотип TT – у 15 (50%) пациентов, генотип TT – у 10 (33,3%) пациентов. Для гена CEB1 20 (66,7%) пациентов имели генотип CC, 6 (20%) пациентов имели генотип CA, 4 (13,3%) пациента имели генотип AA (табл. 2).

Кровотечение является наиболее распространенным побочным эффектом всех антикоагулянтов. В нашем исследовании не было ни одного случая крупного кровотечения и ни одного случая фатального тромбоза.

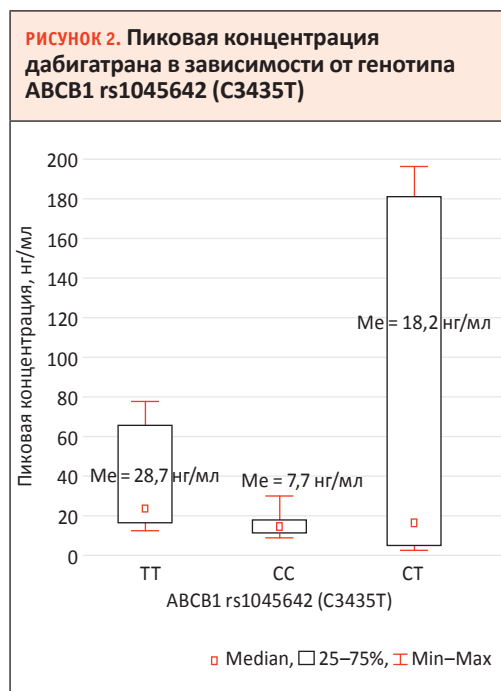
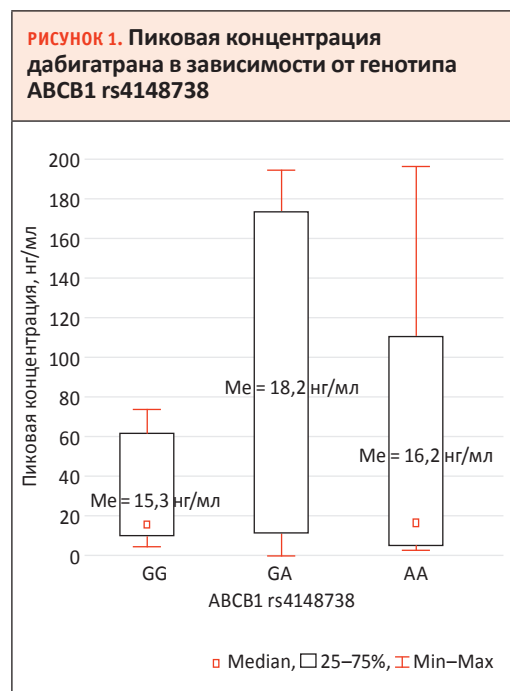
В нашем исследовании при сравнении пиковых концентраций по полиморфизму rs4148738 гена ABCB1 были получены следующие результаты: для генотипа GG медиана пиковой концентрации составила 15,3 (9,4–61,4) нг/мл, для генотипа GA – 18,2 (11,2–173,0) нг/мл и для генотипа AA – 16,2 (5,2–110,4) нг/мл (рис. 1). Пиковая концентрация дабигатрана

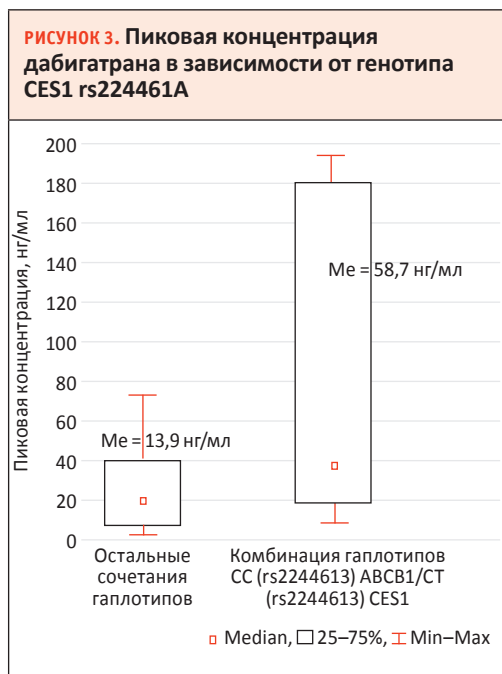
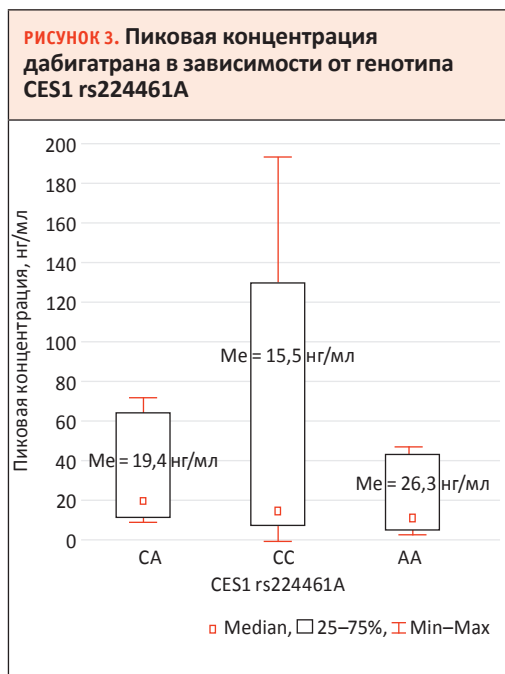
в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру rs4148738 гена ABCB1 статистически значимо не различалась.

При сравнении показателей пиковой концентрации дабигатрана по полиморфизму rs1045642 гена ABCB1 получены следующие значения C_{max} : CC генотип – 7,7 (4,4–11,2) нг/мл, CT генотип – 18,2 (11,3–18,1) нг/мл, TT генотип – 28,7 (10,8–61,4) нг/мл ($p=0,091$) (рис. 2).

При изучении гетеро- и гомозигот по полиморфизму rs2244613 гена CEB1 не получено статистически значимой разницы между пиковыми концентрациями дабигатрана (рис. 3). При этом выявлено статистически значимое снижение пиковой концентрации дабигатрана в группе пациентов моложе 60 лет у гомозигот по минорному аллелю A ($p < 0,05$), что могло снижать эффективность дабигатрана.

В ходе исследования все пациенты были разделены по сочетанию гаплотипов





полиморфизмов rs1045642 гена ABCB1 и rs2244613 гена CES1 на 2 группы: первая группа – сочетание наиболее часто встречающегося сочетания гаплотипов CC (rs1045642)/CT (rs2244613), вторая группа – все остальные сочетания гаплотипов. В первой группе с сочетанием гаплотипов CC (rs1045642)/CT (rs2244613) пиковая концентрация составила 58,7 (11,8–181,5) нг/мл, а во второй группе – значительно меньше – 13,9 (7,7–41,8) нг/мл ($p = 0,002$) (рис. 4). Данные результаты могут свидетельствовать о необходимости исследования не только отдельных полиморфизмов каждого гена, но и сочетания их гаплотипов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В реальной клинической практике у ортопедических больных получены данные по фармакокинетики дабигатрана, которые сопоставлены с данными фармакогенетического

исследования. Мы исследовали пиковую концентрацию дабигатрана в зависимости от полиморфизмов генов ABCB1 и CES1. Впервые ассоциация данных генов с фармакокинетикой дабигатрана была продемонстрирована в исследовании RE-LY [13].

Известно, что CES1 кодирует фермент карбоксилэстеразу 1 в печени, которая ответственна за биотрансформацию дабигатрана этексилата в активный метаболит дабигатран [10]. SNPs CES1, rs2244613 и rs8192935 могут влиять на остаточную и пиковую концентрации дабигатрана [13].

Гликопротеин-P является АТФ-зависимым лекарственным эффлюкс-насосом для ксенобиотических соединений с широкой субстратной специфичностью, кодируемым геном ABCB1 [21]. Дабигатрана этексилат является субстратом ABCB1. Полиморфизмы SNP rs4148738 и rs1045642

гена ABCB1 связаны с пиковой концентрацией дабигатрана [12].

Мы выявили статистически значимое влияние полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 на концентрацию дабигатрана. Для полиморфизма rs2244613 гена CES1 статистически значимые результаты получены у пациентов моложе 60 лет. При анализе комбинаций гаплотипов по двум полиморфизмам выявлено, что наиболее часто встречающаяся комбинация гаплотипов CC (rs1045642) ABCB1/CT (rs2244613) CES1 достоверно связана с более высокой пиковой концентрацией дабигатрана по сравнению с совокупностью остальных сочетаний гаплотипов. Таким образом, наличие данной комбинации гаплотипов у пациента может иметь большое значение для клинической практики.

Наше исследование свидетельствует о необходимости изучения влияния именно сочетания генетических факторов на концентрацию дабигатрана.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что остаточная концентрация дабигатрана через 24 ч после приема препарата у всех ортопедических пациентов ниже порогового определения, таким образом, нами не проводилась оценка влияния генетических полиморфизмов на остаточную концентрацию дабигатрана.

Дабигатрана этексилат является пероральным прямым ингибитором тромбина, эффективным для профилактики ВТЭО, назначаемым в фиксированных дозах без лабораторного контроля [22]. Кровотечение остается серьезной

нежелательной проблемой при использовании пероральных антикоагулянтов. В связи с этим необходимо продолжать исследования по поиску новых генетических особенностей, оказывающих влияние на фармакокинетику и фармакодинамику пероральных антикоагулянтов [7].

ВЫВОДЫ

С учетом того, что операции по эндопротезированию коленных суставов проводятся все более широкому кругу пациентов, требуются дополнительные научные исследования, которые помогли бы оптимизировать антикоагулянтную терапию дабигатраном, повысить безопасность – снизить риск кровотечений у различных групп пациентов, особенно пожилого и старческого возраста.

В перспективе при назначении дабигатрана будут учитываться не только половые и возрастные характеристики пациентов, функциональное состояние органов выведения, но и их генетические особенности, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику дабигатрана. Кандидатами для будущего фармакогенетического тестирования могут быть полиморфизмы генов ABCB1 и CES1 и их комбинации.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шевченко Ю.Л. и др. Комплексная профилактика венозных тромбозмических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. Медицинский совет, 2014, 2: 8–12./ Shevchenko YuL. Complex prevention of venous thromboembolic events following knee and hip joint endoprosthetics. Meditsinsky Sovet, 2014, 2: 8-12.
2. Буркова Т.В., Гончарова И.А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013, 12(3): 89–94. /Burkova TV, Goncharova IA. Genetic

- factors affecting the efficacy and safety of prolonged anticoagulant therapy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2013, 12 (3): 89-94.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 4(2). / The Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events (VTEE). *Flebologiya*, 2015, 4 (2).
 4. Борисов Д.Б., Киров М.Ю. Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов: эпидемиологические аспекты и влияние на качество жизни. *Экология человека*, 2013, 8: 52–57. Borisov DB, Kirov MYu. Endoprosthetics of hip and knee joints: epidemiological aspects and impact on the quality of life. *Ekologiya Cheloveka*, 2013, 8: 52-57.
 5. Дьяков И. Новые оральные антикоагулянты – место на отечественном фармацевтическом рынке. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*, 2014, 11: 42–43. /Dyakov I. Novel oral anti-coagulants: a niche in the domestic pharmaceutical market. *Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskoj Tekhniki*, 2014, 11: 42-43.
 6. Кузьмин И.И., Ахтямов И.Ф., Сорокин В.А. Тромбоземблические осложнения при эндопротезировании тазобедренных суставов. *Гений ортопедии*, 2004, 4: 63–68. /Kuzmin II, Akhtyamov IF, Sorokin VA Thromboembolic complications in endoprosthetics of hip joints. *The genius of orthopedics*, 2004, 4: 63-68.
 7. Божкова С.А. Особенности выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий после крупных ортопедических операций: взгляд клинического фармаколога. *Травматология и ортопедия России*, 2011, 1(59): 1–6. /Bozhkova S. Features of the choice of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis and embolism following major orthopedic surgery: the view of a clinical pharmacologist. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2011, 1 (59): 1-6.
 8. Котельников М.В. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении тромбозов : международные рекомендации и реальная клиническая практика. *Лечебное дело*, 2012, 4: 20–37. /Kotelnikov MV. Anticoagulant therapy for the prevention and treatment of thrombosis: international guidelines and actual clinical practice. *Lechebnoe Delo*, 2012, 4: 20-37.
 9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. 2016. 34 с. / Patient Information Leaflet for Pradaxa. 2016. 34 p.
 10. Курдюков И.Д. и др. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. *Токсикологический вестник*, 2012, 6: 6–12. /Kurdyukov ID, et al. «Esterase status» of an organism when exposed to toxic substances and pharmaceuticals. *Toksikologicheskij Vestnik*, 2012, 6: 6-12.
 11. Lockridge O, Quinn DM. 4.14 – Esterases. *Comprehensive Toxicology (Second Edition)*. 2010: 243–273.
 12. Сычев Д.А., Крюков А.В., Терещенко О.В. Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017, 13(3): 416–421. / Sychev DA, Kryukov AV, Tereshchenko OV. Pharmacogenetic aspects of the use of novel oral anti-coagulants. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2017, 13 (3): 416-421.
 13. Paré G et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*, 2013, 127(13): 1404–1412.
 14. Liesenfeld KH et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(11): 2168–2175.
 15. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, 15(Suppl 1): 9–16.
 16. Гиляров М.Ю. Дабигатран: как выбрать оптимальную дозу в реальной клинической практике? *Вестник аритмологии*, 2012, 69: 77–80. /Gilyarov MYu. Dabigatran: how to choose the optimal dose in real clinical practice? *Vestnik Aritmologii*, 2012, 69: 77-80
 17. Shi J et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 119: 76–84.
 18. Zhu HJ et al. Role of carboxylesterase 1 and impact of natural genetic variants on the hydrolysis of trandolapril. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(7): 1266–1272.
 19. Zhu HJ, Markowitz JS. Activation of the antiviral pro-drug oseltamivir is impaired by two newly identified carboxylesterase 1 variants. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(2): 264–267.
 20. Dimatteo C et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res Elsevier Ltd* 2016, 144: 1–5.
 21. Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(6): 701–707. / Shchulkin AV, Yakusheva EN, Popova NM. The role of glycoprotein-P in rational pharmacotherapy in cardiology. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2013, 9 (6): 701-707.
 22. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Дабигатрана этексилат – новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Атеротромбоз*, 2014, 1: 50–58 /Vorobyova NM, Panchenko EP. Dabigatran etexilate is a novel oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic events. *Aterotromboz*, 2014, 1: 50-58.



В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remEDIUM.ru

remedium@remedium.ru

М.Н. Мамедов, М.А. Колчина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

ПРИМЕНЕНИЕ ПИТАВАСТАТИНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ВЫСОКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМ РИСКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В обзорной статье представлены данные о тактике лечения нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом (СД). Для наглядности представлен клинический пример пациента с СД и высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным в том числе выраженной гиперлипидемией. Анализируются результаты клинических исследований эффективности и безопасности питавастатина у больных с кардиометаболическими нарушениями. Отслеживается динамика показателей липидного спектра и гликемии на фоне курсовой терапии с применением питавастатина в суточной дозе 4 мг в сочетании с диетотерапией у больного СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, нарушение липидного обмена, питавастатин.

М.Н. Mamedov, M.A. Kolchina

National Medical Research Center for Preventive Medicine FGBU of the Ministry of Health of Russia

EVALUATING THE USE OF PITAVASTATIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HIGH CARDIOVASCULAR RISK: CLINICAL CASE

The review article presents data on the management of lipid storage disease in patients with diabetes mellitus (DM). A clinical case of a patient with diabetes and high cardiovascular risk caused by severe hyperlipidemia among other things is provided for illustrative purposes. The article reviews the results of clinical studies of the efficacy and safety of Pitavastatin in patients with cardio-metabolic disorders. The dynamics of the lipid spectrum and glycaemia indicators against the background of course therapy with Pitavastatin at a daily dose of 4 mg in combination with the diet therapy is monitored in patients with diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, lipid storage disease, Pitavastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из важных социально значимых заболеваний, его называют пандемией XXI в. В России, странах Восточной Европы, Юго-Восточной Азии, на Ближнем Востоке и в Латинской Америке частота СД среди взрослого населения составляет более 8%, а в западных странах и США – 4–6%.

Более того, отмечается «омоложение» СД, в частности его второго типа. С другой стороны,

наблюдается увеличение частоты СД среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), связанными с атеросклерозом. В частности, некоторые крупные многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что среди больных ИБС заболеваемость впервые выявленным СД и в целом СД за последние 15 лет увеличилась на 30%. Это в конечном итоге влияет на потерю работоспособности и увеличение смертности трудоспособного населения. Увеличение заболеваемости СД,

безусловно, отражается на затратах системы здравоохранения.

В последнее время эффективный контроль гликемического статуса позволил снизить частоту микрососудистых осложнений СД, в то время как профилактика и лечение макрососудистых осложнений остаются актуальной проблемой.

Нарушение липидного обмена является одним из важных факторов риска (ФР) развития атеросклеротических заболеваний у больных СД. Ситуация осложняется тем, что у пациентов происходят не только количественные, но и качественные изменения липидного спектра, что и ускоряет атеросклеротическое поражение магистральных сосудов. По данным исследований, более 80% пациентов с СД имеют различной степени нарушения липидного обмена. Дислипидемия при СД и метаболическом синдроме (МС) представляет собой комплекс нарушений метаболизма липидов и липопротеидов, включая повышение уровня триглицеридов (ТГ) натощак и после приема пищи, а также низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). Увеличение окружности талии и повышенный уровень ТГ являются простыми признаками, позволяющими выделить пациентов с МС из группы высокого риска.

Согласно последним европейским и российским рекомендациям, у пациентов с СД 2 типа и ССЗ (или хронической болезнью почек), а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л. У пациентов с СД 2 типа без других ФР основной целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л (класс доказательства I, уровень доказательства B).

К средствам, корригирующим дислипидемию, относятся статины, ингибиторы

всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), фибраты, препараты, содержащие n-3 полиненасыщенные жирные кислоты, и ингибиторы PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9). Статины рассматриваются в качестве «золотого стандарта» и являются одними из наиболее изученных классов препаратов для профилактики ССЗ. По данным клинических исследований, статины замедляют прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и способствуют его регрессу. В России имеются как оригинальные статины, так и дженерики: аторвастатин в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг, розувастатин – 5, 10, 15, 20 и 40 мг, питавастатин – 1, 2 и 4 мг (только оригинал), симвастатин – 10, 20 и 40 мг, флувастатин – 40 и 80 мг. В целом статины (речь идет о современных препаратах) в высоких дозах могут снизить уровень ХС ЛНП максимум на 50–55%. В некоторых случаях назначают комбинированную терапию, например эзетимиб в комбинации со статинами. Если уровень ТГ \geq 5,6 ммоль/л, то первоочередной задачей является предупредить развитие панкреатита с помощью фенофибрата, а затем уже решать задачу достижения целевого уровня ХС ЛНП. Если уровень ТГ не удается контролировать при использовании статинов или фибратов, можно прибегнуть к назначению полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 г/сут для снижения уровня ТГ. ХС ЛВП и Лп (а) не являются целью для липидоснижающей терапии, тем не менее в мониторинге их показатели также учитываются, в частности, уровень ХС ЛВП при СД.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мужчина, 58 лет, страдает СД 2 типа без клинических осложнений на протяжении 5 лет. Не курит, алкоголь употребляет раз в неделю в небольших дозах. Сопутствующие

заболевания: АГ, ожирение 1 степени, жировой гепатоз. В 1982 г. перенес операцию по поводу МКБ. На момент осмотра уровень АД составляет 120/85 мм рт. ст. (на фоне лечения гипотензивным препаратом), индекс массы тела (ИМТ) – 30 кг/м².

Пациент получает сочетанную сахароснижающую терапию: гликлазид 60 мг утром, вилдаглиптин 50 мг вечером и метформин 500 мг на ночь. На фоне терапии уровень сахара натощак составляет 7,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – 8,7%.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациента, по заключению эндокринолога, нет признаков микрососудистых осложнений, по результатам клинического осмотра и инструментальных исследований не выявлены макрососудистые заболевания, которые являются причиной инвалидизации и смертности большинства пациентов с СД 2 типа. Из ФР у пациента имеются АГ 1 степени и ожирение. При этом семейный анамнез по СД не отягощен.

Показатели липидного спектра: общий ХС – 7,20 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,8 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,18 ммоль/л, ТГ – 5,76 ммоль/л, индекс атерогенности – 5,1. Отмечается увеличение содержания ХС ЛНП – более 50%, ТГ – в трехкратном размере, при этом уровень ХС ЛВП – в пределах нормы. Согласно европейским и национальным рекомендациям, больному СД 2 типа с учетом выраженности гиперлипидемии и риска ССЗ (дополнительные ФР) показано назначение статинов. При подборе терапии необходимо учитывать не только эффективность и безопасность липидоснижающей терапии, но и влияние на другие важные показатели, такие как гликемический статус.

Пациенту был назначен питавастатин в суточной дозе 4 мг в сочетании с диетотерапией с учетом высокого уровня ТГ. В последующем проводили мониторинг липидного

спектра, активности печеночных ферментов и гликемического статуса (через 2 мес.).

ЛИПИДСНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ПИТАВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В 2015 г. в России был зарегистрирован новый препарат группы статинов третьего поколения – питавастатин (Ливазо, компания «Рекордати»). Препарат впервые начали применять в 2003 г. в Японии, в 2010 г. – в США, в 2011 г. – в Европе. Существуют три его дозировки: 1, 2 и 4 мг/сут. Выраженный липидоснижающий эффект отмечается на фоне приема малых доз препарата. Питавастатин быстро выводится из печени в желчь в неизменном виде и подвергается энтерогепатической рециркуляции, что объясняет высокую биодоступность препарата (абсолютная биодоступность – 51%) и большую продолжительность действия.

Благодаря своим фармакологическим особенностям питавастатин показал преимущество перед другими статинами, метаболизирующимися системой цитохрома СYP3A4, при назначении совместно с клопидогрелом в исследовании PORTO (Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity). Известно, что в формировании активного метаболита клопидогрела, который необратимо связывается с рецептором P2Y₁₂ и подавляет агрегацию тромбоцитов, участвует СYP3A4, в связи с чем было предположено, что статины, метаболизирующиеся СYP3A4, могут снижать антиагрегантный эффект клопидогрела. По результатам исследования PORTO, прием питавастатина в течение 30 дней по сравнению с приемом аторвастатина ассоциирован с лучшей эффективностью клопидогрела и выглядит более привлекательным у лиц с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на двойной антиагрегантной терапии.

Липидоснижающий эффект питавастатина у больных СД сопоставим с таковым у других категорий пациентов

- снижение уровня ХС ЛНП – на 41%, уровня ОХ – на 28%;
- повышение уровня ХС ЛВП – на 8%;
- снижение уровня ТГ – почти на 20%.

Эффективность питавастатина у больных СД и/или метаболическим синдромом была продемонстрирована в ряде клинических исследований. В исследовании CHIVA (the Phase IV Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention study) в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией и МС (n = 53) на фоне приема питавастатина в сравнении с аторвастатином отмечалось более выраженное снижение уровней ХС ЛНП (45,8% против 39,1%; p=0,0495 в дополнение). Несмотря на то, что действие питавастатина и аторвастатина на уровень ТГ и ХС ЛВП достоверно не отличалось, при сравнении с исходными уровнями этих параметров показаны достоверное снижение уровня ТГ на 25,2% (p < 0,001) и повышение уровня ХС ЛВП на 6,7% (p=0,019) на фоне приема питавастатина, но не аторвастатина. Последующий анализ показал уменьшение эффективности аторвастатина по снижению ХС-не-ЛВП при увеличении окружности талии, веса и ИМТ, в то время как питавастатин сохранял выраженность гиполипидемического действия независимо от выраженности ожирения. Это позволило предположить, что питавастатин может быть предпочтительным у лиц с МС и СД, у которых часто отмечаются ожирение и пониженный уровень ХС ЛВП.

Положительный гиполипидемический эффект питавастатина также был отмечен в исследовании KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology) у пациентов с гиперхолестеринемией (n = 178), 58% которых имели СД 2 типа. Отмечены снижение уровня ТГ на 15,9%

у лиц с исходным уровнем ТГ > 0,56 ммоль/л, а также повышение уровня ХС ЛВП на 5,9% в общей когорте и на 22,4% у лиц с исходным уровнем ХС ЛВП < 1,03 ммоль/л.

Положительное действие питавастатина на уровень ХС ЛВП у лиц с СД либо риском его развития было отмечено в исследовании PIAT (Effects of Pitavastatin and Atorvastatin on HDL-Cholesterol Levels in Patients with Hyper-LDL Cholesterolemia and Glucose Intolerance study), где питавастатин в дозе 2 мг/сут сравнивался с аторвастатином в дозе 10 мг/сут у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и уровнем ХС ЛНП > 3,6 ммоль/л. Через 52 нед. лечения повышение уровня ХС ЛВП (8,2% vs 2,9%; p = 0,031) и уровня апоА1 (5,1 vs 0,6; p=0,019) было достоверно более выраженным на фоне приема питавастатина по сравнению с аторвастатином. При этом достоверное снижение уровня ХС ЛНП было отмечено в обеих группах.

В исследовании J. Gumprecht et al., в котором пациенты с СД 2 типа и комбинированной дислипидемией были рандомизированы 2: 1 для приема питавастатина 4 мг/сут и аторвастатина 20 мг/сут, через 12 нед. лечения уровень ХС ЛНП снизился на 41% при приеме питавастатина 4 мг/сут (n = 279) и на 43% – при приеме аторвастатина 20 мг/сут (n = 139), p > 0,05. Динамика уровней ХС ЛВП, ТГ и апоВ также не была статистически значимой. Достоверного различия в гиполипидемическом действии препаратов не было отмечено при продлении наблюдения до 44 нед. Однако на фоне приема аторвастатина наблюдалось повышение уровня глюкозы натощак (+7,2%; p < 0,05), в то время как влияние питавастатина не было значительным (+2,1%).

В 2015 г. был представлен метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований лиц без СД для оценки влияния питавастатина на уровень глюкозы, HbA1c и случаи возникновения СД. В этот метаанализ было включено 15 исследований и 4815

пациентов без СД (3236 – на терапии питавастатином и 1579 – контрольная группа; около 1600 человеко-лет) с периодом наблюдения от 12 нед. В 12 исследованиях питавастатин сравнивался с другими статинами (5 исследований с правастатином, 2 – с симвастатином, 5 – с аторвастатином). В двух исследованиях в качестве контроля использовалось плацебо. По данным объединенного анализа изучавшихся параметров авторы отметили отсутствие достоверной динамики на фоне приема питавастатина, а также отсутствие существенного различия между статинами и в сравнении с плацебо.

ВЛИЯНИЕ ПИТАВАСТАТИНА НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ СД

По данным литературы, статины в некоторых случаях могут увеличивать уровень глюкозы, причем это скорее класс-эффект. Согласно мета-анализу клинических исследований, подобные эффекты были отмечены на фоне длительной терапии с применением розувастатина, аторвастатина и правастатина. Наблюдается ли подобный эффект при лечении питавастатином? С этой целью были проанализированы данные пациентов с нарушением толерантности к глюкозе в дополнительном анализе исследования СНИВА. У 45 из 99 включенных пациентов с СД была проведена оценка параметров, связанных с нарушением толерантности к глюкозе. После 12-недельной терапии статинами не наблюдались никакие существенные изменения уровней глюкозы в плазме натощак, инсулина, HbA1c или отношения НОМА-индекса (оценки гомеостатической модели) в группах питавастатина или аторвастатина, тем не менее отмечена тенденция к повышению уровня HbA1c (маркер повышенного уровня глюкозы в крови). Кроме того, в результате терапии аторвастатином наблюдалось достоверное повышение уровня гликированного альбумина в сыворотке

по сравнению с исходным значением, в то время как в группе питавастатина аналогичный эффект не наблюдался. Эти данные согласуются с предшествующими отчетами, в соответствии с которыми аторвастатин может влиять на контроль гликемии у некоторых пациентов с СД. Тем не менее для окончательных выводов необходимо проведение более масштабных клинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ 6-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ПИТАВАСТАТИНОМ У ПАЦИЕНТА С СД И ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Итак, у наблюдаемого нами пациента на фоне приема питавастатина в суточной дозе 4 мг и диетотерапии отмечалась следующая динамика липидного спектра: общий ХС снизился на 30% от исходного уровня, что составляет 5,04 ммоль/л, ХС ЛНП снизился значительно – на 42% и оказался в пределах 2,8 ммоль/л. Комплексная терапия с применением питавастатина и ограничением приема животных жиров и углеводов способствовала значительному снижению концентрации ТГ – на 60%, и на фоне лечения уровень ТГ составил 2,3 ммоль/л, исходно нормальный уровень ХС ЛВП увеличился на 7% и составил 1,26 ммоль/л.

Мониторинг активности печеночных ферментов продемонстрировал, что исходно нормальные уровни таких показателей, как АЛТ, АСТ и КФК практически не изменились. Концентрация глюкозы натощак в крови через 2 мес. составила 7,0 ммоль/л, а HbA1c снизился до 7,6%.

С учетом эффективности и безопасности проведенной терапии было решено продолжить комбинированную терапию с применением питавастатина 4 мг и диеты. Через 6 мес. результаты практически не изменились: общий ХС составлял 5,1 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,85 ммоль/л, ТГ – 2,7 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,19 ммоль/л, HbA1c – 7,7%. Таким образом,

**ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ**

ЛИВАЗО

ЛИВАЗО



Ливазо¹⁻⁸:

- ✓ эффективное снижение ЛПНП-ХС и низкий риск межлекарственных взаимодействий
- ✓ хорошая переносимость и низкое число НЯ*

Реклама

* НЯ - нежелательные явления

1. Budinski D et al. Clin Lipidol. 2009;4(3):291-302. 2. Stender S et al. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(1):40-53. 3. Teramoto T et al. Jpn Pharmacol Ther. 2011; 39(9):789-803. 4. Kishida K et al. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2012;12(1):28-34. 5. Maruyama T et al. Circ J. 2011;75(8):1951-9. 6. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16. 7. Morgan RE et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 60(2):158-164. 8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ливазо, РУ ЛП-002855, от 09.02.2015

Краткая инструкция по применению Ливазо

Ливазо. МНН: питавастатин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIIa типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ТМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/ рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ТМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет, заболевания печени в анамнезе. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия, артралгия; запор, диарея, диспепсия, тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Разинс Ист, Рингаскиди, Ко, Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн Плошадка Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. **Зарегистрировано** МЗ РФ, РУЛП-002855 от 09.02.2015. Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», Россия 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д.12.

Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

применение питавастатина 4 мг оказалось эффективным решением для коррекции нарушений липидного обмена у конкретного пациента с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция ФР у больных СД вне зависимости от наличия макро- и микрососудистых осложнений является приоритетным направлением первичной и вторичной профилактики. У большинства пациентов с СД диагностируются изменения параметров липидного спектра с нарушением баланса между атерогенными и антиатерогенными частицами и с качественным изменением липопротеидов. Применение статинов наряду с диетотерапией является основным методом лечения дислипидемии у больных СД. При этом выбор статина имеет важное значение

в отношении не только его эффективности, но и безопасности и переносимости.

Среди класса статинов питавастатин выделяется наличием ряда свойств, обусловленных особенностями фармакологического действия, такими как снижение синтеза холестерина на малых дозах и минимальный метаболизм в организме. Это ассоциируется с биодоступностью и пролонгированным действием питавастатина. Положительные липидоснижающие эффекты питавастатина не уменьшаются при наличии кардиометаболических нарушений, делая его привлекательным препаратом у лиц с МС и СД. Все это позволяет рассматривать питавастатин в качестве препарата выбора у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM, Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, 37(29): 2315-2381.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003, 326(7404): 1419.
- The Federal Service of State Statistics. Russian (Федеральная служба государственной статистики). www.gks.ru.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014, 13(6): 4-11./Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 годах. Результаты исследования ЭССЭ-РФ. *КВТУП*, 2014, 13(6): 4-11).
- Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(2): 239-252.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80: 565-581.
- Saito Y. Pitavastatin: An overview. *Atheroscler Suppl*, 2011 Nov, 12(3): 271-276.
- Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica*, 2004, 34: 961-971.
- Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins

- simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47: 463-474.
11. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*, 2007, 8: 787-802.
 12. Hounslow N. Pitavastatin has low risk of drug-drug interactions: pharmacokinetic studies in combination with modulators of CYP450 and OATP. Presented at XVII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Diabetes, Obesity, and the Metabolic Syndrome. Doha, Qatar, March 14-16, 2011.
 13. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32: 631-639.
 14. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, Vitale C, Spoletini I, Franzoni F, Speziale G, Polacco M, Greco C, Gaudio C. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual anti platelet therapy. *Circ J*, 2014, 78(3): 679-684.
 15. Saku K, Zhang B, Noda K. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL)-The PATROL trial. *Circ J*, 2011, 75(6): 1493-1505.
 16. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K, Ageta M, Kobori S, Saikawa T, Otonari T, Kono S. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther*, 2008, 30(6): 1089-1101.
 17. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol*, 2009, 4(3): 291-302.
 18. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 202-208.
 19. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*, 2008, 201(2): 345-352.
 20. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(2): 139-151.
 21. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Ito T, Joh T, Itoh M. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol*, 2010, 141: 320-322.
 22. Kakuda H, Kobayashi J, Nakato M, Takekoshi N. Short-term effect of pitavastatin treatment on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in fasting and postprandial state using a test meal in Japanese men. *Cholesterol*, 2013, 2013: 314170.
 23. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, Nakamura Y, Iwakura A, Hara K, Yamamoto T, Kuroe A, Ohya M, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Kume N, Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology Investigators. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(6): 345-350.
 24. Miller PE, Martin SS, Joshi PH, Jones SR, Massaro JM, D'Agostino RB, Sponseller CA, Toth PP. Pitavastatin 4 mg Provides Significantly Greater Reduction in Remnant Lipoprotein Cholesterol Compared With Pravastatin 40 mg: Results from the Short-term Phase IV PREVAIL US Trial in Patients With Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia. *Clin Ther*, 2016, 38(3): 603-609.
 25. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, Kastelein JJ, PASCAL Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. *J Pediatr*, 2015 Aug, 167(2): 338-343.
 26. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H, NK-104-PH 01 study registration group. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(1): 48-55.
 27. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemia and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5: 921-936.
 28. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, Matsuoka H, Saito S, Hirayama A. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound – the TOGETHAR trial. *Circ J*, 2010, 74(9): 1922-1928.
 29. Feng T, Huang X, Liang Q, Liang Y, Yuan Y, Feng L, Wu W, Xiao X, Han Y. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clin Ther*, 2017 Mar, 39(3): 620-629.
 30. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73: 518-535.
 31. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther*, 2011 Sep 28(9): 811-823.



ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «АТЕРОТРОМБОЗ»

А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

ЕСТЬ ЛИ ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ШИРОКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТОВ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ В КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ?

A.B. Dobrovolsky, E.V. Titaeva

National Medical Research Center of Cardiology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ARE THERE ANY REASONS FOR WIDE USE OF PLATELET FUNCTION TESTS IN CLINICAL LABORATORY PRACTICE?

С большим интересом мы прочитали статью Н.В. Ломакина и соавт. «Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении?», опубликованную в журнале «Атеротромбоз» в 2017 г. [1]. По мнению авторов, накопленные к настоящему времени данные о том, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) – самостоятельный значимый фактор повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а низкая ОРТ ассоциируется с риском развития кровотечений, являются основанием для более широкого использования тестов оценки функциональной активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике.

В этом утверждении можно выделить две части. Первая, более-менее обоснованная, – наличие связи ОРТ с риском неблагоприятных исходов у больных, принимающих ингибиторы агрегации тромбоцитов [2]. Вторая – о том, что это является основанием для более широкого

использования тестов оценки активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике, – нам представляется сомнительной.

Выполнение лабораторного теста целесообразно, если его результат может помочь в диагностике или послужить основанием для изменения терапии с целью снижения риска неблагоприятных исходов. Что рекомендовать больным, у которых величина ОРТ окажется вне «терапевтического диапазона», если, по данным всех больших рандомизированных исследований, ни повышение дозы клопидогрела, ни назначение более мощных ингибиторов больным с высокой ОРТ не приводило к снижению частоты ишемических осложнений [3–6]?

У проблемы есть и другая сторона – кровотечения, риск которых значительно повышается при избыточном подавлении реактивности тромбоцитов [7]. В исследовании TROPICAL-ACS анализировали возможность снижения риска кровотечений путем перевода больных

с прасугрела на клопидогрел с определением величины ОРТ через 1 нед. терапии клопидогрелом [8]. Больных, у которых после перехода на клопидогрел была выявлена высокая ОРТ ($n=511$, 39%), переводили обратно на прасугрел, а больные с «терапевтической» ОРТ продолжали прием клопидогрела. Частота ишемических осложнений в течение 1 года терапии оказалась одинаковой (~3%) в обеих группах. Частота кровотечений в группе мониторируемого по ОРТ перевода на клопидогрел оказалась несколько ниже, чем в группе прасугрела (5% vs 6%), но различие не было достоверным.

Тем не менее уже то, что мониторингирование ОРТ позволило перевести больше половины больных на прием более дешевого клопидогрела без снижения эффективности терапии, можно было бы рассматривать как аргумент в пользу мониторингирования ОРТ. Однако в опубликованном практически одновременно с TROPICAL-ACS исследовании TOPIC было показано, что назначение тикагрелора или прасугрела на первый месяц после ЧКВ, когда риск ишемических осложнений наибольший, с последующим переводом больных на клопидогрел без определения ОРТ, тоже не повышает риск ишемических осложнений, но приводит к значительному снижению частоты кровотечений (14,9% vs 4%, $p<0,01$) [9]. Таким образом, подтвердить целесообразность определения ОРТ для снижения риска кровотечений пока также не удалось.

Еще одним важным обстоятельством, которое нельзя не учитывать при рекомендации определения ОРТ для оценки эффективности антитромбоцитарной терапии, является метод анализа агрегации тромбоцитов. Во многих работах, в которых сравнивали разные методы, было показано, что корреляция между параметрами агрегации, определенными с использованием разных методов, варьирует от слабой до умеренной [10]. Это означает, что вывод о том,

соответствует измеренный уровень агрегации «терапевтическому» диапазону или нет, зависит не только от того, насколько препарат заблокировал соответствующий рецептор тромбоцитов, но и от метода определения ОРТ. Поэтому выводы, полученные с использованием одного метода, нельзя автоматически экстраполировать на другой.

Из разработанных до настоящего времени методов определения функциональной активности тромбоцитов более-менее стандартизованными принято считать тест VerifyNow, импедансный агрегометр Multiplate и определение степени фосфорилирования VASP с помощью цитофлуориметрии. Однако эти методы, которые применялись в большинстве исследований по изучению возможности оптимизации антитромботической терапии, редко используются в наших лабораториях. Исторически сложилось так, что наиболее популярными в наших лабораториях являются лазерные агрегометры и классические оптические, которые комитет экспертов по антитромботической терапии не рекомендует использовать даже в исследовательских целях из-за проблем со стандартизацией, затрудняющих выработку критериев «терапевтического» диапазона [11, 12]. Во всяком случае ни в этой, ни в предыдущей публикации авторы не приводят данных по «терапевтическому» уровню ОРТ для этих методов [13]. Как лаборатории комментировать результаты, полученные с помощью этих методов, и можно ли на их основании дать рекомендации по изменению (индивидуализации) терапии? Если нет, то в чем цель определения функциональной активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике? Наверное, на сегодняшний день при назначении ингибиторов агрегации тромбоцитов необходимо руководствоваться только клиническими показаниями, а агрегометрию использовать лишь с исследовательской целью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В. и соавт. Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении? Атеротромбоз, 2017, 2: 70–78./Lomakin NV, Sumarokov AB, Dotsenko YuV, et al. Individual approach to the use of antiplatelet therapy. What to rely on when choosing a solution? Aterotromboz, 2017, 2: 70–78.
2. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischaemia and bleeding. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 2261–2273.
3. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. J Am Med Assoc, 2011, 305: 1097–1105.
4. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 2159–2164.
5. Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med, 2012, 367: 2100–2109.
6. Cayla G, Cuisset T, Silvain J et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet, 2016, 388: 2015–2022.
7. Kirtane AJ, Parikh PB, Stuckey TD et al. Is There an Ideal Level of Platelet P2Y12-Receptor Inhibition in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention? «Window» Analysis From the ADAPT-DES Study (Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents). J Am Coll Cardiol Intv, 2015, 8: 1978–1987.
8. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet, 2017, 390: 1747–1757.
9. Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J, 2017, 38 (41): 3070–3078.
10. Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity – definition and measurement. Thromb Haemost, 2013, 109: 792–798.
11. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J, 2014, 35: 209–215.
12. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischaemia and bleeding. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 2261–2273.
13. Междисциплинарный совет экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2014, 10 (6): 679–687./Interdisciplinary Expert Council of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Scientific Society of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment Specialists, National Stroke Association, National Inflammation Research Association. The role of platelet function testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii, 2014, 10 (6): 679–687.



Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, EphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»

Авторы, направляющие статьи в журнал «Атеротромбоз», должны следовать данным Правилам. Содержание и формат направляемых для публикации в журнале материалов должны соответствовать рубрикам журнала.

Основные рубрики журнала «Атеротромбоз»:

- Тромбоз. Антитромботические средства.
- Атеросклероз. Гиполипидемические средства.
- Обзоры.
- Спорные вопросы антитромботической терапии.
- Рекомендации по антитромботической терапии.
- В помощь практическому врачу.
- Клинический случай.
- Регистр острых коронарных синдромов.
- Разное.
- Оригинальные статьи.
- «Эхо» атеросклероза.

Материалы, направляемые в журнал, должны быть оформлены в соответствии со следующими техническими требованиями.

Текст должен быть напечатан через 1 интервал, шрифтом Times New Roman, размером 12 Пт; каждый раздел должен начинаться с новой страницы. Поля на странице по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц должна быть последовательной, начиная с титульной, в нижнем правом углу.

Требования к статьям

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы» или «Пациенты и методы», «Результаты» и «Обсуждение».

Статьи другого типа (такие как описания клинических случаев, обзоры, редакционные статьи, лекции) могут оформляться иначе.

Титульная страница должна содержать: название статьи; ученую степень, звание и место работы автора; контактные данные автора, ответственного за переписку; источник финансирования (в форме грантов, оборудования, лекарств и др.) при его наличии. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Редакторы вправе уточнять у авторов, каков вклад каждого из них в написание статьи; эта информация может быть опубликована.

В резюме должны быть изложены цели исследования, методы, основные результаты и выводы.

Ключевые слова статей, публикуемых в журнале, обязательны и предоставляются в количестве 3–10 ключе-

вых слов или коротких фраз. Они будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. Введение должно содержать обоснование необходимости проведения исследования или наблюдения, актуальность рассматриваемой проблемы.

Раздел «Пациенты и методы» должен содержать описание методики отбора пациентов, характеристику групп, применяемые методики, аппаратуру и все процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Статистические методы необходимо описывать настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные вами результаты.

Результаты должны быть представлены в тексте или иллюстрациях в логической последовательности. В *обсуждении* выделяют новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не должно быть повторов материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты».

Ссылки на литературу нужно расставлять последовательно, в порядке их упоминания в тексте. Обозначайте [ссылки] в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в [квадратных] скобках.

Оформлять список литературы необходимо в соответствии с примерами, опубликованными на сайте журнала «Атеротромбоз» в разделе «Правила для авторов».

Требования к иллюстративному материалу

Таблицы должны быть представлены в формате doc или docx. Статьи, содержащие таблицы в виде рисунков и фотографий, приниматься к рассмотрению не будут. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно, иметь название, полностью отражающее содержание таблицы. На каждую таблицу должно быть упоминание в тексте. Иллюстрации. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте, и размещены внутри текста. Если рисунки уже публиковались, необходима ссылка на оригинальный источник и письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Рисунки должны предоставляться в форматах tiff и jpeg (формат tiff предпочтительнее); размеры рисунков не должны превышать 203 x 254 мм и иметь разрешение достаточное для печати.

Материалы можно выслать по эл. почте khitrov@remedium.ru.

Более подробно правила для авторов и примеры оформления списка литературы изложены на сайте журнала www.aterotromboz.ru.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей, предназначенных для публикации в журнале.