



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

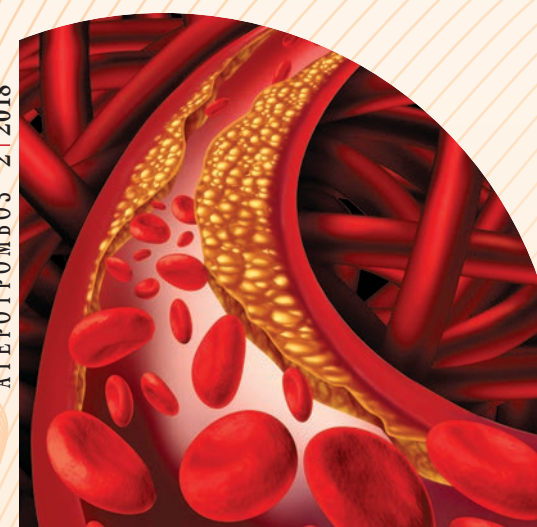
www.remedium.ru

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АТЕРОТРОМБОЗ 2 | 2018



2 | 2018
WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«КЛИФАР: ГОСРЕЕСТР»

позволяет проводить поиск более чем по 40 критериям в базах данных:

- ▶ Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- ▶ Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий реестры Армении, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ▶ ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- ▶ Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- ▶ Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ
- ▶ Стандарты лечения

▶ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- ВЗН (высокозатратные нозологии)

«КЛИФАР: ИМПОРТ-ЭКСПОРТ»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Конкурентный анализ
- ▶ Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм субстанций
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- ▶ Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- ▶ Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- ▶ Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- ▶ Другая информация по специфическим запросам пользователя.

Реклама



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»

+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Через редакцию вы можете оформить подписку с любого номера, в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на I полугодие 2019 г. – 6 360 руб.
Стоимость годовой подписки на 2019 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-mail: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
ВЫ МОЖЕТЕ:

В любом почтовом отделении
России по каталогам:

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум Приволжье, Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука», т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81 www.informnauka.com
- ООО «Руспресса», т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
- ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ), т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-19					
№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1-12 (январь – декабрь) 2019 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
В том числе НДС					1090,91
Всего к оплате:					12 000,00
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> <p>К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.</p> <p>Руководитель предприятия _____ (Макарова Е. Н.)</p> </div> </div>					

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 6**АРТЕРИАЛЬНЫЕ
И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ**

Ю.А. Федоткина

Как лечить ВТЭО у онкологических пациентов в остром периоде? Продленное лечение. Роль прямых оральных антикоагулянтов. Результаты исследования HOKUSAI VTE Cancer 28

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

Продленная антикоагулянтная терапия у пациентов, переживших тромбоз болюю легочной артерии 36

А.В. Марковский

Аддитивный эффект полиморфизма генов белков фолатного обмена и уровень гомоцистеина у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы как потенциальный фактор риска тромбозов 46**ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
КАТАСТРОФ И ИНСУЛЬТА**

И.С. Явелов

К вопросу о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов: результаты сопоставления апиксабана и варфарина 54

А.Д. Эрлих

Фибрилляция предсердий в сочетании с сахарным диабетом. Возможности использования ривароксана 68**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ**

Р.М. Шахнович

Раннее назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов больным с острым коронарным синдромом: польза или вред? 76

Интервью с д.м.н., проф. С.Ю. Марцевичем

Современная стратегия лечения и профилактики ишемической болезни сердца 87**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

А.Л. Комаров

Клиническое наблюдение: плановое чрескожное коронарное вмешательство у больного с фибрилляцией предсердий 92**ДИАГНОСТИКА**

Р.Н. Аль-Айюби, Е.В. Меркулов, А.С. Терещенко, Д.В. Певзнер, Н.С. Жукова, А.Н. Самко, Р.В. Гучаев

Эндovasкулярная профилактика тромбозов при фибрилляции предсердий 104

Е.С. Кропачева

Фармакогенетика анти тромботических препаратов: современное состояние проблемы 115**ХИРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ**

А.Е. Зотиков, Е.Г. Мыльцев, И.Е. Тимина, В.А. Кульбак, А.Л. Головюк, А.В. Кожанова

Торакобифеморальное шунтирование у пациентки после неоднократных вмешательств на аортобедерном сегменте по поводу атеросклеротического поражения 130

К.К. Латт, А.А. Моисеев, Н.Р. Черная, К.Н. Васильев, Н.Л. Баяндин, В.А. Ступин

Непосредственные и отдаленные результаты эндопротезирования при расслоениях и атеросклеротических аневризмах грудной аорты 135

А.В. Покровский, А.Е. Зотиков, З.А. Адырхаев, И.Е. Тимина, А.В. Кожанова, Л.С. Краснощёкова, В.Д. Сынков, В.О. Стариков, П.А. Старцев, Е.М. Пивоварова, Т.В. Цейтлин

Формирование «новой бифуркации» у больных с пролонгированным атеросклеротическим поражением ВСА 141**ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ
ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

О.О. Шахматова

Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб: что известно на сегодняшний день 147*ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ»* 158

АТЕРОТРОМБОЗ 16+

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»

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

Главный редактор

ГРАЦИАНСКИЙ НИКОЛАЙ АНДРЕЕВИЧ – д.м.н., профессор, член Ассоциации специалистов в области лечения и профилактики атеротромбоза «Национальное общество по атеротромбозу» (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

ПАНЧЕНКО ЕЛИЗАВЕТА ПАВЛОВНА – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ЯВЛОВ ИГОРЬ СЕМЕНОВИЧ – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

ДОБРОВОЛЬСКИЙ АНАТОЛИЙ БОРИСОВИЧ – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

КАРПОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

КУХАРЧУК ВАЛЕРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ПАРФЕНОВ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

ПОКРОВСКИЙ АНАТОЛИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Президент Европейского Общества по сосудистой хирургии, руководитель отделения хирургии сосудов Национального медицинского научно-исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневецкого, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии Российской академии последипломного образования (Москва, Россия)

СКВОРЦОВА ВЕРОНИКА ИГОРЕВНА – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, министр здравоохранения РФ (Москва, Россия)

ШАЛАЕВ СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи Тюменского государственного медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департаментов здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

ВАВИЛОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА – д.м.н., заведующая лабораторией медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАТЕЙЩИКОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением Городской клинической больницы № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)

ЗОТИКОВ АНДРЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии Национального медицинского научно-исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневецкого (Москва, Россия)

КОМАРОВ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ЛАГУТА ПАВЕЛ СЕРГЕЕВИЧ – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

МАЗУРОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адгезии ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ПАПАЯН ЛЮДМИЛА ПЕТРОВНА – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови ФГБУ «РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург, Россия)

СЕНИЦЫН ВАЛЕНТИН ЕВГЕНЬЕВИЧ – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России» (Москва, Россия)

СТАХОВСКАЯ ЛЮДМИЛА ВИТАЛЬЕВНА – д.м.н., профессор, директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

ФОНЯКИН АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии Научного центра неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

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 «ГРУППА 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 ПИ№ФС77–50962 от 27 августа 2012 г.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5. Подписано в печать: 04.12.2018. Тираж: 12 000 экз.

CHIEF EDITOR'S COMMENT 6

Yulia A. Fedotkina

How to treat VTEC in cancer patients in the acute period? Extended treatment. The role of direct oral anticoagulants. The results of HOKUSAI VTE Cancer study 28

Natalia M. Vorobieva, Elizaveta P. Panchenko

Extended anticoagulant therapy in patients, who survived pulmonary embolism 36

Aleksandr V. Markovsky

Additive effect of genes polymorphism of folate cycle proteins and homocystein level in patients with proliferative diseases of the breast as a potential factor of the risk of thromboses 46

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

Igor S. Yavelov

Considering question of safety of direct oral anticoagulants: the results of the comparison of apixaban and warfarin 54

Alexey D. Ehrlich

Atrial fibrillation combined with diabetes mellitus. Possibilities of using Rivaroxaban 68

ACUTE CORONARY SYNDROME

Roman M. Shakhnovich

Early prescription of platelet P2Y12 receptor inhibitors to patients with acute coronary syndrome: a benefit or a harm? 76

Interview with Dr. of Sci. (Med.), Professor, Sergey Y. Martsevich

Modern strategy for the treatment and prevention of coronary heart disease 87

ANTITHROMBOTIC THERAPY

Andrei L. Komarov

Clinical impression: Planned percutaneous coronary intervention in a patient with atrial fibrillation 92

DIAGNOSTICS

Rami N. Al-Ayyubi, Evgeny V. Merkulov, Andrey S. Tereschenko, Dmitry V. Pevzner, Natalia S. Zhukova, Anatoly N. Samko, Ruslan V. Guchaev

The endovascular prevention of thromboembolism in atrial fibrillation 104

Ekaterina S. Kropacheva

Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem 115

SURGERY

Andrey E. Zotikov, Evgeny G. Myltsev, Irina E. Timina, Vladimir A. Kulbak, Alexander L. Golovyuk, Anzhelika V. Kozhanova

Toracobifemoral bypass in a patient who underwent repeated interventions on the aorto-femoral segment due to atherosclerotic lesions 130

Kyaw K. Latt, Alexey A. Moiseev, Natalya R. Chernaya, Konstantin N. Vasilyev, Nikolay L. Bayandin, Viktor A. Stupin

Immediate and longterm results of endovascular stent-grafting in dissections and atherosclerotic aneurysms of thoracic aorta 136

Anatoly V. Pokrovsky, Andrey E. Zotikov, Zaurbek A. Adyrkhaev, Irina E. Timina, Anzhelika V. Kozhanova, Lyubov S. Krasnoschekova, Valery D. Synkov, Vyacheslav O. Starikov, Petr A. Startsev, Elena M. Pivovarova, Tatiana V. Tseitlin

Formation of a «new bifurcation» in patients with atherosclerotic plaque progression in internal carotid arteries 141

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

Olga O. Shakhmatova

Idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge 147

Guide for authors –

Atherothrombosis Journal 158

ATHEROTHROMBOSIS ¹⁶⁺

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder: RePharm Media LLC

Publisher: REMEDIUM GROUP LLC remedium@remedium.ru

Editor in Chief

Nikolay A. Gratsiansky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Association of Specialists in Atherothrombosis Treatment «National Atherothrombosis Society» (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief

Elizaveta P. Panchenko – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Atherothrombosis Problems, Myasnikov A.L. Cardiology Institute (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Editorial review board

Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. of Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Yury A. Karpov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Valery V. Kukharchuk – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Vladimir A. Parfenov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Nervous Diseases and Director of Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Anatoly V. Pokrovsky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, President of the European Society for Vascular Surgery, Head of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery Head of Clinical Angiology and Vascular Surgery Department, Russian Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Minister of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Sergey V. Shalaev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course of Tyumen State Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Departments of the Tyumen Region (Tyumen, Russia)

EDITORIAL TEAM

Tatyana V. Vavilova – Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory of Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Chief External Expert in Clinical Laboratory Diagnostics of the North-West Federal District (St. Petersburg, Russia)
Dmitry A. Zateichikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics and Nephrology Course, the Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Head of Primary Vascular Department of City Clinical Hospital No. 51, Member of Presidium of Emergency Cardiology Section of the Russian Cardiological Society, Member of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, American Heart Association (Moscow, Russia)
Andrei E. Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Specialist of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Pavel S. Laguta – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of the Fourth Kardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Alexey V. Mazurov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Lyudmila P. Papayan – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation Laboratory of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, the Federal State Budgetary Institution (St. Petersburg, Russia)
Valentin E. Sinitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Andrei V. Fonyakin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

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 GROUP 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 №ФЦ77-50962 of August 27, 2012.

Passed for printing: 04.12.2018. Circulation: 12,000 copies



- ◆ 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 Н.А. ГРАЦИАНСКОГО

КАК ЛЕЧИТЬ ВТЭ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ? ПРОДЛЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ. РОЛЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ HOKUSAI VTE CANCER

Автор (соавтор) статей в «Атеротромбозе» «Тромбозы в онкологии» [1, 2] продолжил серию изложением первого законченного и опубликованного исследования, в котором у пациентов с раком различной локализации и острой венозной тромбоземболией (ВТЭ) проводилось сравнение эффективности и безопасности одного из прямых оральных антикоагулянтов (ингибитора активированного фактора X) эдоксабана с низкомолекулярным гепарином (НМГ), – HOKUSAI VTE Cancer. Исследование было достаточно крупным, лечение – продолжительным (от 6 до 12 мес.), результаты – убедительными, а их трактовка авторами – реалистичными. Исследование подтвердило то, что ожидалось довольно давно, и даже включалось на основании этих ожиданий в некоторые специализированные рекомендации [3].

HOKUSAI VTE Cancer явилось бесспорным основанием для формулирования новых рекомендаций научного и стандартизационного комитета Международного общества по тромбозу и гемостазу (SSC of the ISTH) [4]. Однако в этих рекомендациях в качестве равноправного обоснования использованы и результаты относительно небольшого, обозначенного его авторами как «пилотное», близкого по плану к HOKUSAI VTE Cancer, но существенно менее мощного (т.е. действительно только «пилотного») сравнения НМГ и ривароксабана на близком контингенте больных (SELECT-D) [5]. На основании этого исследования ривароксабан наравне

с эдоксабаном преподносится как НОАК, равнозначная с НМГ эффективность которого продемонстрирована в рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) [4]. В рекомендациях SSC of the ISTH также использован и некий метаанализ РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность НОАК при ВТЭ у онкологических больных [6]. В этом метаанализе объединены данные двух исследований: HOKUSAI VTE Cancer и SELECT-D, причем последние взяты из абстракта (!) в журнале Blood [7]. Я довольно подробно останавливаюсь на трансформации SELECT-D из пилотного исследования в полноценное РКИ, т.к. оно хорошо иллюстрирует часто избирательное отношение разных организаций и их экспертов к ривароксабану.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 1. *Атеротромбоз*. 2017; 1: 11–15.
2. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2. *Атеротромбоз*. 2017; 2: 3–12.
3. Farge D., Bounameaux H., Brenner B., Cajfinger F., Debourdeau P., Khorana A.A., Pabinger I., Solymoss S., Douketis J., Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016; 17: e452–e466.
4. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y. Y., Soff G., Meyer G., O'Connell C., Carrier M. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 1891–1894.
5. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., Hale D., Dunn J.A., Lyman G.H., Hutchinson C., MacCallum P., Kakkar A., Hobbs F.D. R., Petrou S., Dale J., Poole C.J., Maraveyas A., Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2017–2023.

6. Li A., Garcia D.A., Lyman G.H., Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.144>.
7. Young A., Marshall A., Thirlwall J, Hill C, Hale D., Dunn J., Lokare A., Kakkar A.K., Levine M.N., Chapman O. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D Pilot Trial. *Blood.* 2017; 130: 625.

ПРОДЛЕННАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Отметив важность венозных тромбозов и обусловленных ими тромбоемболий легочной артерии (ТЭЛА) как причин инвалидизации и смерти населения и напомнив о ведущей роли антикоагулянтной терапии при этих состояниях, авторы излагают результаты исследований, продемонстрировавших возможность использования пероральных антикоагулянтов прямого действия (ППОАК) для длительного (продленного) лечения (т.е. вторичной профилактики ТЭЛА). Результаты этих исследований ранее уже излагались на страницах «Атеротромбоза», в т. ч. и в публикациях тех же авторов [1–3]. Затем следует краткая характеристика исследований длительного (в одном более 2, в другом – до 4 лет) приема аспирина в дозе 100 мг/сут, который при сравнении с плацебо «сокращал риск рецидива венозных тромбоемболических осложнений» при невысокой частоте кровотечений. Основная же часть статьи – довольно подробное изложение содержания относительно недавней публикации исследования EINSTEIN CHOICE, в котором изучалась эффективность и безопасность действительной пролонгации антитромботической терапии (у пациентов, уже закончивших 6–12-месячное лечение антикоагулянтом [любым] после объективно подтвержденного проксимального венозного

тромбоза или эмболии легочной артерии) [4]. Сравнимаемыми режимами были прием ривароксабана в дозах 20 мг (1) и 10 мг (2) 1 раз/сут и аспирин 100 мг 1 раз/сут (3). Продолжительность сравниваемого лечения: желательная определена как 12 мес., медиана реальной оказалась равной соответственно 349, 353 и 350 сут. Частота событий «первичного исхода эффективности» (проявляющаяся симптомами повторная фатальная или нефатальная венозная тромбоемболия) была небольшой, но достоверно большей у рандомизированных к приему аспирина. Частота крупных (major) кровотечений (основной исход безопасности – principal safety outcome) была низкой и практически одинаковой на ривароксабана 20, 10 мг и аспирине (соответственно, 0,5, 0,4, 0,3%). Практически важное следствие полученных результатов – признание дозы ривароксабана 10 мг/сут Администрацией по лекарствам и пищевым продуктам (FDA) США, а также Европейским агентством лекарственных средств (EMA) эффективной для длительного лечения пациентов, соответствующих критериям включения в Einstein Choice [5].

В интерпретации результатов Einstein Choice авторы не выходят за рамки содержащейся в обсуждении основной публикации исследования [4]. Исключением является положение о том, что «Полученные данные серьезно нивелируют ценность результатов более ранних исследований с аспирином...и определяют выбор ППОАК (в частности, ривароксабана), а не аспирина для продленного лечения у большинства пациентов с эпизодом ВТЭО». В этом положении есть то, что можно рассматривать (в частности, выбор ППОАК, а не конкретно именно ривароксабана) как допущение экстраполяции полученного с одним ППОАК (ривароксабан) на остальные.

Einstein Choice – одно из последних опубликованных успешных испытаний

ривароксабана, способных существенно увеличить контингент потребителей этого антикоагулянта. Хотя, конечно, не так, как COMPASS. То есть специальные советы экспертов, возможно, не инициируют [6], хотя, безусловно, стимулируют внесение изменений в соответствующие рекомендации.

Целесообразно сделать следующее дополнение. Авторы переводят как «клинически значимое малое кровотечение» название категории кровотечений, обозначаемой в клинических исследованиях как «Clinically relevant **nonmajor** bleeding» и определяемой «как явное кровотечение, не отвечающее критериям основного (крупного, большого), но связанное с медицинским вмешательством и ассоциирующееся с дискомфортом, таким как боль, или нарушением (затруднением, ухудшением) активности повседневной жизни» [7]. Последнее включает, в частности, кровотечение, нарушающее гемодинамику, кровотечение, приводящее к госпитализации [7]. Эти характеристики мало подходят к тому, что связано с характеристикой «малое». Возможно, использование прямого перевода «некрупное, не основное» в меньшей степени будет диссонировать с понятием «клинически значимое».

ЛИТЕРАТУРА

1. Явелов И.С. Антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоза легочных артерий (лекция). *Атеротромбоз*. 2014; 2: 34–42.
2. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Возможности дабигатрана этексилата в лечении также тромбоземболических осложнений. *Атеротромбоз*. 2015; 2: 17–31.
3. Явелов И.С. Современное лечение венозных тромбоземболических осложнений антикоагулянтами: возможности апиксабана. *Атеротромбоз* 2015; 2: 32–38.
4. Weitz J.I., Lensing A.W. A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376:1211–22.
5. Ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки одобрен Европейской комиссией и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для длительной профилактики рецидивов ВТЭО. <https://www.bayer.ru/media/news/20171206-rivaroxaban>.
6. Значение результатов исследования COMPASS для клинической практики. Заключение совета экспертов от 22 ноября 2017 г. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 19–25.
7. Weitz J.I., Lensing A.W. A., Prins M.H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1211–22. Supplementary Appendix. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1700518/suppl_file/nejmoa1700518_appendix.pdf.

АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ТРОМБОЗОВ

Цель работы в тексте статьи сформулирована вполне конкретно: «изучить ассоциацию носительства полиморфизма генов белков фолатного цикла с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы у больных пролиферативными заболеваниями... молочной железы в Забайкалье». Таким образом, ее название существенно выходит за рамки того, что возможно выяснить, осуществив работу в соответствии с этой целью.

Для выполнения исследования в соответствии с сформулированной целью автор рассмотрел группы женщин с раком молочной железы, с доброкачественными опухолями молочной железы и женщин, «считающих себя» относительно здоровыми на момент исследования («без острых или обострения хронических заболеваний, в том числе онкологической патологии»). Автор, публикации которого посвящены генетическим исследованиям при раке молочной железы, очевидно, абстрагировался от того, сколько женщин в возрасте, близком

к среднему его контрольной группы, еще незадолго до уже запоздавшей диагностики считали, что они «без онкологической патологии». У всех женщин был измерен уровень в сыворотке крови, а также в гомогенатах опухолевой ткани и выполнено генотипирование для выявления полиморфизмов «генов фолатного обмена» *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G) методом полимеразной цепной реакции.

Сопоставление выявленных вариантов и уровня гомоцистеина, согласно выводу автора, «не выявило явной ассоциации отдельных полиморфных локусов C677T и A1298C в гене *MTHFR*, A66G в гене *MTRR*, A2756G в гене *MTR* с уровнем гомоцистеина в крови у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы». Таким образом, в соответствии с поставленной целью работа с учетом некоторых ограничений (например, малый объем групп, некоторые сомнения в точности диагностики здоровья в контрольной группе) успешно выполнена. Однако остается некоторая неясность, что подразумевается под пролиферативными заболеваниями, хотя бы потому, что в формулировке цели об объекте исследования написано: «пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы».

При знакомстве с текстом статьи читатель увидит, что в обсуждении и выводах автор высказывает определенные предположения, в частности, о возможном значении выявленной им ассоциации «сочетаний полиморфных аллелей» (перечислены в тексте) с более высоким уровнем гомоцистеина «в частности, у больных раком молочной железы». Но это только предположение, так же как и все, что содержится в заключении резюме статьи. Правда, что касается этого заключения, то оно подходит только для раздела «обсуждение», так как полученные результаты не свидетельствуют явно о том, что в нем заявлено.

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ СОПОСТАВЛЕНИЯ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА

Несмотря на широкую первую часть названия статьи, вторая разъясняет, что она посвящена сопоставлению безопасности одного из прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) – ингибитору активированного фактора X (т.е. Ха) аписабана и варфарина. А формулировка цели сообщения – «напомнить читателю результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, определивших современные представления об эффективности и безопасности аписабана при его прямом сопоставлении с варфарином», еще больше сужает рамки представляемого материала. Слово же «напомнить», открывающее формулировку цели, подчеркивает признание автором наличия у потенциальных читателей более или менее ясного общего представления о результатах крупных клинических исследований аписабана при мерцательной аритмии и венозных тромбозах. Возможно, кто-то из них при формировании этого представления даже использовал публикации в «Атеротромбозе» [1, 2].

Однако даже при наличии общего представления, составленного в основном на различных пересказах результатов исследований ARISTOTEL при неклапанной фибрилляции предсердий и в меньшей степени AMPLIFY при венозных тромбозах и тромбозах, врачи не всегда информированы о деталях сравнения эффективности аписабана в различных подгруппах пациентов. Особенность же настоящего сообщения – то, что его автор, основываясь на многочисленных соответствующих публикациях результатов анализа материала ARISTOTEL, представил сравнительные данные, полученные как раз в подгруппах пациентов (с разным исходным риском инсульта и кровотечений, разным достигнутым уровнем контроля МНО, в выделенных подгруппах

пациентов значительного возраста, с низкой массой тела, с повышенным креатинином, принимающих много лекарственных препаратов, принимающих и не принимающих амиодарон, с наличием предшествующей коронарной болезни сердца, наличием заболевания периферических артерий). Как правило, результат в подгруппах совпадал с полученным на всем материале ARISTOTEL: при той же эффективности апиксабан оказывался безопаснее. Такой же оказалась ситуация и в исследовании AAMPLIFY.

Близкие результаты в отношении апиксабана дал и использованный автором пример метаанализа сведений о сравнительной безопасности ППОАК и антагонистов витамина К в рандомизированных испытаниях ППОАК. В рамках этого метаанализа были суммированы данные по отдельным ППОАК. У лиц старше 75 лет (суммирование соответствующих подгрупп ARISTOTEL и AAMPLIFY) применение апиксабана было связано с меньшим риском крупных кровотечений.

В статье содержится и краткое изложение результатов крупнейшего ретроспективного сравнения безопасности применения апиксабана и варфарина в реальной клинической практике [3]. Это сравнение было выполнено с использованием анализа баз данных требований на оплату лекарств (и других медицинских услуг) нескольких страховых компаний с включением сведений от десятков тысяч пациентов. Результаты не противоречили данным сравнения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Таким образом, у читателя не должно оставаться сомнений в том, что апиксабан безопаснее варфарина (т.е. неприменение на контингенте таких же пациентов, как и принимающих параллельно в тот же период времени варфарин, связано с меньшим риском геморрагических осложнений).

Но представление о том, что ППОАК вообще безопаснее, чем варфарин, и по крайней мере не менее эффективны, уже внедрено

в сознание врачей. Если они не всегда назначают эти препараты или назначают, но не в адекватных дозах, то, скорее всего, не от незнания их преимуществ по отношению к антагонистам витамина К. По-моему, если что и может действительно заинтересовать в настоящее время, так это сравнение разных ППОАК, информация, позволяющая выбирать предпочтительный препарат в конкретных ситуациях. Подозреваю, что цель обращения некоторых авторов к данным основных рандомизированных исследований сравнения эффективности и безопасности ППОАК и антагониста витамина К – преподнести их результаты как материал для косвенного сопоставления разных ППОАК.

Однако существуют публикации, содержащие данные крупных обсервационных ретроспективных исследований контингентов пациентов «реальной клинической практики», сравнивающих эффекты нескольких ППОАК. Например, риск возникновения кровотечений при применении апиксабана, дабигатрана и ривароксабана [4]. В огромной базе данных требований (claims) на оплату медицинских услуг выявлены данные пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, предъявлявшие требования на оплату апиксабана, дабигатрана и ривароксабана. После различных процедур, отсеявших данные пациентов, обстоятельства течения заболевания и приема исследуемых лекарств у которых так или иначе могли бы затруднить последующий анализ, когорты апиксабана, дабигатрана, ривароксабана включали 8 785, 20 693 и 30 529 пациентов соответственно. Была и когорта варфарина численностью 84 229 человек. Эти цифры приводятся здесь, т.к. очевидно характеризуют частоту назначения разных ППОАК и варфарина если не в США, то по крайней мере в контингенте организаций, базы данных которых использовались. В заключении этой публикации написано следующее. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, леченные ривароксабаном,

имели повышенный риск любых, клинически значимых некрупных кровотечений, крупных кровотечений во время госпитализации (inpatient) по сравнению с пациентами, лечеными апиксабаном. Не было достоверной разницы в этих кровотечениях между пациентами, получавшими дабигатран и апиксабан.

Ограничения исследования авторы осознают и приводят в публикации. Но нельзя не отметить, что исследование спонсировано производителями апиксабана, а часть соавторов – сотрудники соответствующих компаний.

Недавно в «Европейском журнале эпидемиологии» опубликован (пока в электронной форме) по многим формальным признакам независимый метаанализ обсервационных исследований «прямого сопоставления эффективности и безопасности оральных антикоагулянтов, не антагонистов витамина К, у пациентов с фибрилляцией предсердий» [5]. Ривароксабан и дабигатран не различались в отношении риска инсульта или системных эмболий, но ривароксабан ассоциировался с большим риском крупных кровотечений (ОР = 1,39, 95% ДИ 1,28–1,50; качество обоснования: умеренное). В сравнении с апиксабаном достоверно более высокий риск крупных кровотечений наблюдался при применении ривароксабана (ОР = 1,71, 95% ДИ 1,51–1,94; качество обоснования: низкое). Апиксабан ассоциировался с более низким риском крупных кровотечений в сравнении с дабигатраном (ОР = 0,80, 95% ДИ 0,68–0,95; качество обоснования: низкое). Следует отметить появившуюся в этом исследовании оценку – качество обоснования [evidence quality] и то, что оно оказалось невысоким. Тем не менее в резюме работы содержится следующая фраза: «В этом исследовании было обнаружено, что апиксабан имел наиболее благоприятный профиль безопасности среди трех оральных антикоагулянтов, не антагонистов витамина К» («In this study, apixaban was

found to have the most favorable safety profile amongst the three NOACs») [5].

Авторы этого метаанализа полностью осознают ограничения их исследования, излагают их в соответствующем разделе и призывают к осторожности при интерпретации результатов наблюдательных исследований, зависящих только от сведений о здоровье из электронных баз данных.

Тем не менее неоднократное воспроизведение подобных результатов в отношении апиксабана в исследованиях, использующих материал крупных баз данных, безусловно, привлекает внимание, и трудно отделаться (автору этого комментария) от складывающегося впечатления, что апиксабан – действительно наиболее безопасный из ППОАК. Но конечно, это только предположение – не исключено, что это так никогда и не будет выяснено, даже в специально спланированном рандомизированном сравнительном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Явелов И.С. Современное лечение венозных тромбозомболических осложнений антикоагулянтами: возможности апиксабана. *Атеротромбоз*. 2015; 2: 32–38.
2. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Апиксабан в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2015; 1: 52–64.
3. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in real-world clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117: 1072–1082.
4. Tepper P.G., Mardekian J., Masseria C., Phatak H., Kamble S., Abdulsattar Y., et al. (2018). Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0205989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205989>.
5. Li G., Lip G.Y. H., Holbrook A. et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0415-7>.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА

Автор статьи напоминает, что наличие диабета увеличивает риск как тромботических, ишемических, так и геморрагических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (НКФП). Он отмечает также, что в ухудшение прогноза вклад вносит и снижение функции почек, которому способствует наличие диабета. Кроме того, снижение функции почек может затруднять антитромботическую терапию, направленную на профилактику инсульта. С другой стороны, многие лечебные и профилактические вмешательства часто оказываются более эффективными при более высоком исходном риске.

Практически обязательным вмешательством при НФП является применение антикоагулянтов, принимаемых внутрь, – оральных антикоагулянтов (ОАК). Автор в названии статьи заявил, что она посвящена одному из ОАК – ривароксабану. Главное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) при НФП, результаты которого явились основанием для широкого внедрения ривароксабана в практику (автор многократно подчеркивает, что это наиболее часто используемый из все еще «новых» ОАК, в том числе, согласно неким неопубликованным данным, и в Москве), – ROCKET-AF. В нем сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина. В ROCKET-AF было довольно много пациентов с диабетом. Сравнению ривароксабана и варфарина в этой подгруппе была посвящена специальная публикация, содержание которой довольно подробно изложено в комментируемой статье. Заключение этой публикации довольно скромное: «Относительная эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином была одинаковой у пациентов без диабета и с диабетом», и поэтому можно рассматривать

ривароксабан в качестве альтернативы варфарину для предупреждения инсультов и системных эмболий у пациентов с НКФП и диабетом [1]. Но автор комментируемой статьи добавляет: «косвенно можно утверждать, что исследование показало наличие тенденции к большей эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с диабетом».

В статье приведены и результаты наблюдательных исследований, выполненных на материале данных о состоянии здоровья обслуживаемого контингента в крупных базах данных разных организаций. В них оценивалась частота крупных кровотечений при приеме ривароксабана у больных без диабета и с диабетом, сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина у пациентов без диабета и с диабетом [2, 3]. Но эти результаты практически ничего не добавили к сделанному на основании ROCKET-AF заключению, что у пациентов с НФП с диабетом ривароксабан по эффективности и безопасности не уступает варфарину и может использоваться как альтернатива ему. Оба исследования финансированы производителем ривароксабана, среди соавторов – сотрудники соответствующих компаний.

Справедливости ради следует отметить, что и в основном РКИ сравнения варфарина и дабигатрана RE-LY тоже было много пациентов с диабетом (23%). Из-за большего общего числа пациентов в RE-LY абсолютное число больных диабетом было ненамного меньшим, чем в ROCKET-AF. Сравнению дабигатрана и варфарина в этой подгруппе RE-LY тоже была посвящена отдельная публикация [4]. Наличие диабета было сопряжено с большим риском инсультов и системных эмболий, смерти и крупных кровотечений. Абсолютное уменьшение риска инсультов и системных эмболий на дабигатране по сравнению с варфарином оказалось более выраженным у пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета [4].

Ривароксабану не везет в крупных observational исследованиях. Результаты двух, уже упомянутых как использованные автором комментируемой статьи и не содержащих ничего неблагоприятного для ривароксабана, были финансированы его производителями. Независимые дают другие результаты. Не исключение и исследования на больных диабетом.

Исходя из того, что сравнительная эффективность и безопасность разных ОАК у больных диабетом с НФП остается неясной, на Тайване было предпринято исследование с целью сравнения частоты тромбэмболических событий, кровотечений и смертности у больных диабетом с НФП, лечащихся ривароксабаном, дабигатраном и варфарином. Среди участников общенациональной программы «Оплаты в зависимости от результата лечения при диабете» (diabetes pay-for-performance program) (n = 814 465) были идентифицированы пациенты с НФП, принимающие дабигатран (n = 322), ривароксабан (n = 320) или варфарин (n = 1 899). Процесс идентификации был сложным, направленным на устранение факторов, которые могли бы затруднить анализ и интерпретацию его результатов. В результате были подобраны группы, сопоставимые по исходным характеристикам для сравнения дабигатрана (n = 305), варфарина (n = 305) и ривароксабана (n = 300) с варфарином (n = 300). Сравнение дабигатрана и ривароксабана осуществлялось с использованием всех пациентов, получавших эти препараты (соответственно, n = 322 и 320). Медиана длительности наблюдения была равна 1,7 года. По сравнению с ривароксабаном дабигатран достоверно уменьшил риск смерти от любой причины (отношение шансов [ОШ] 0,310, 95% ДИ 0,121–0,798) и его применение было сопряжено с погранично меньшим риском составной конечной точки безопасности.

Сведения о результатах изучения эффективности и безопасности ривароксабана

у пациентов и НКФП, безусловно, представляют определенный интерес. Но читателю нужно иметь в виду при выборе ОАК, что они не делают его применение предпочтительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., et al. on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015; 170: 675–682.
2. Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., et al. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 753–759.
3. Coleman C.I., Bunz T.J., Eriksson D., Meinecke A.K., Sood N.A. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabet Med.* 2018; 35: 1105–1110.
4. Brambatti M., Darius H., Oldgren J., et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol.* 2015; 196: 127–131.
5. Hsu C.C., Hsu P.F., Sung S.H., Tu S.T., Yu B.H., Huang C., Cheng H.M. Is There a Preferred Stroke Prevention Strategy for Diabetic Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Comparing Warfarin, Dabigatran and Rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2018 Jan; 118 (1): 72–81. doi: 10.1160/TH17-02-0095. Epub 2018 Jan 5.

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ОКС: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

На протяжении довольно длительного времени в сознание врачей, имеющих дело с острыми коронарными синдромами (ОКС), внедрялось представление о целесообразности как можно более раннего применения активных анти-тромбоцитарных средств (ААС) (ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов). Как можно более раннее, т.е. незамедлительно при возникновении подозрения на ОКС. В частности,

это касалось «медицинских работников (врачей) первого контакта» с пациентом, у которого появлялись подозрительные симптомы. Соответственно, как можно более раннее применение практически стало частью стандартной практики, в частности врачей скорой медицинской помощи.

С широким внедрением, в т. ч. и в России, первичных чрескожных коронарных вмешательств, с появлением сети учреждений, способных принимать и осуществлять весь спектр диагностических и лечебных мер при ОКС, с укорочением интервала времени «первый контакт – дверь» отношение к раннему применению активных антитромбоцитарных средств становится более взвешенным. Среди возможных отрицательных последствий стандартного применения этих средств на т.н. догоспитальном этапе (такую стратегию теперь модно обозначать как «one fits all») следует упомянуть и создание затруднений для использования в принимающем лечебном учреждении принятого в нем антитромботического сопровождения первичного ЧКВ.

В публикуемой статье автор представил анализ обширного материала как рандомизированных клинических исследований различной мощности, так и крупных обсервационных исследований, регистров, позволяющих так или иначе оценить эффективность и безопасность раннего, т.е. осуществляемого до убедительной диагностики ОКС и соответствующей оценки наличия каких-либо противопоказаний, применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Этот анализ показал, что определенные обоснования стандартного применения раннего (догоспитального) ААС отсутствуют. Констатацией этого факта автор не ограничивается. В разделе «основные выводы» (следующем за заключением, суммирующим потенциальные опасности догоспитального «назначения» ААС) четко сформулированы условия для раннего (догоспитального) «назначения»

ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при ОКС с подъемами ST и обоснование целесообразности их раннего/догоспитального назначения больным с ОКС без подъемов ST «до получения дополнительной информации».

О СОВРЕМЕННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Известный российский кардиолог и клинический фармаколог, руководитель отдела профилактической фармакотерапии «Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава России Сергей Юрьевич Марцевич представил свое видение состояния этой проблемы. Особое внимание он уделил распространенности ишемической болезни сердца в России, ее месту в структуре смертности населения в нашей стране. Обсуждая вопросы диагностики и лечения ИБС, Сергей Юрьевич подчеркнул необходимость совершенствования стратификации риска, оценки тяжести течения заболевания, которая должна определять стратегию дальнейшего лечения и вторичной профилактики. Причем особое внимание он уделил раннему выявлению оценке риска как возникновения ИБС, так и развития ее осложнений у лиц, уже имеющих те или иные проявления этого заболевания. Важной практической задачей профессор С.Ю. Марцевич считает внедрение в России «разработок рубежа XX – XXI веков», «чтобы реализовать все, написанное в наших клинических рекомендациях».

Одним из важных событий прошедшего года, по мнению Сергея Юрьевича, явилось во многом перекликающееся с темой его интервью выступление на Конгрессе Европейского общества авторитетнейшего из современных кардиологов Е. Браунвальда [1]. Часть положений интервью Сергея Юрьевича можно рассматривать как обсуждение потенциальной реализуемости видения Е. Браунвальдом перспектив

развития методов оценки риска возникновения, профилактики и диагностики заболевания коронарных артерий. Надо, однако, заметить, что, как обычно это и бывает, предсказания Браунвальда основывались на уже известных фактах и, в общем, являются предсказанием того, какое место может занять в ближайшие 10 лет то, что уже существует и даже действует в настоящее время. Среди основных возможных направлений прогресса в диагностике, оценке риска развития и лечения коронарной болезни сердца (КБС) Браунвальд выделил неинвазивную визуализацию коронарных артерий, суммарную оценку генетического риска возникновения КБС на основании учета многих генетических вариантов, на основании уже проведенных исследований, ассоциируемых с КБС (genetic risk scores – GRS), и то, что он назвал «вакциной для первичной профилактики» [1]. Все 3 направления сейчас активно развиваются. Но осуществляются и активные действия по поиску каких-то новых направлений, «новых подходов к старым проблемам», хотя, конечно, принципиально они также являются развитием существующих представлений. Один из примеров – проект Американской ассоциации сердца One Brave Idea (Смелая идея) (рис. 1–3) [2].

Что касается «вакцины для первичной профилактики», то профессор С.Ю. Марцевич к реальности получения препарата с подобными свойствами в ближайшие 10 лет отнесся с сомнением. Однако соответствующее положение (предсказание) Браунвальда относится к инклизирану, активному антихолестеринемическому лекарственному средству (а уже не только «молекуле»), исследования которого на пациентах с «атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием» осуществляются уже на протяжении нескольких лет. Одно (ORION-1) было опубликовано в «Медицинском журнале Новой Англии» (NEJM) в марте (сайт) – апреле (журнал) 2017 года [3]. Статья с дополнительными его данными только что появилась

в Circulation [3]. В октябре 2018 года должно было начаться исследование 3-й фазы «Двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, оценивающее эффекты инклизирана на клинические исходы у людей с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ORION-4)» (A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ORION-4), в которое планировалось включить 15 000 человек. Его предполагается завершить в 2024 году [4].

Любопытно, что Браунвальд не увидел перспектив (во всяком случае, на ближайшие 10 лет) у противовоспалительных вмешательств. Эти перспективы казались радужными после публикации результатов CANTOS (рис. 4) [5]. Но эти результаты были только демонстрацией правильности принципиального подхода, а не возможности его практического воплощения. Попытка же получения такого же эффекта от стандартного противовоспалительного, несоизмеримо менее дорогостоящего вмешательства (низкой дозы метотрексата) во вторичной профилактике у пациентов «со стабильным атеросклерозом» высокого риска в исследовании CIRT окончилась неудачей [6]. Метотрексат не только не уменьшил число сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо, но даже и не снизил уровни маркеров воспаления (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, С-реактивного белка). Возможно, эти результаты в августе этого года профессору Браунвальду уже были известны.

Хотя далеко не все положения интервью профессора С.Ю. Марцевича могут быть безоговорочно приняты (с точки зрения автора этой заметки), они чрезвычайно интересны, т.к. опираются на огромный личный опыт Сергея Юрьевича и данные многочисленных проектов, в которых его отдел активно участвует, в частности упомянутых в интервью регистров пациентов с различными проявлениями ИБС.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Braunwald E. CAD 10 years from now. My predictions and how to get yourself ready. A. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Cardiology-10-years-from-now-My-predictions-and-how-to-get-yourself-ready/171515-coronay-artery-disease-10-years-from-now-my-predictions-and-how-to-get-yourself-ready#slide>. B. <https://esc365.escardio.org/vgn-ext-templating/Congress/ESC-Congress-2018/Cardiology-10-years-from-now-My-predictions-and-how-to-get-yourself-ready/171515-coronay-artery-disease-10-years-from-now-my-predictions-and-how-to-get-yourself-ready#video>.
2. Cranley J., MacRae C.A. A New Approach to an Old Problem: One Brave Idea. *Circ Res*. 2018 Apr 27; 122 (9): 1172–1175.
3. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A., et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N. Engl.J. Med*. 2017; 376: 1430–1440.
4. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D, et al. Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018; 138: 1304–1316.
5. A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ORION-4). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03705234. <https://clinicaltrials.gov/>.
6. Ridker P.M., Everett B., Thuren T., et al. for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–1131.
7. Ridker P.M., Everett B.M., et al., for the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2018; published on Nov. 10 at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798.

РИСУНОК 1. Проект «One Brave Idea – Одна смелая идея»

One Brave Idea™ – инновационный новый коллаборативный исследовательский проект, направленный на достижение экстраординарного прорыва в борьбе с разрушительным глобальным бременем КБС и ее последствиями. Американская ассоциация сердца (АНА) и организация Verily при поддержке AstraZeneca коллективно выделили 75 млн долл. на, по крайней мере, 5 лет для осуществления исследовательской идеи, имеющей целью предотвратить или обратить КБС, и таким образом улучшить или восстановить сердечно-сосудистое здоровье. Индивидуальные инвестиции Verily и AstraZeneca в проект «Одна смелая идея» представляют собой два крупнейших вноса, полученных АНА за ее 90-летнюю историю.

<http://www.onebraveidea.com/about/>

РИСУНОК 2. «Одна смелая идея» – победитель

Американская ассоциация сердца (АНА), Verily Life Sciences и AstraZeneca поздравляют Dr. CalumMacRae (глава отдела кардиоваскулярной медицины Brigham and Women's Hospital, Бостон) его команду мирового класса, которые на протяжении следующих пяти лет исследуют критические генетические и молекулярные факторы, подвергающие людей риску коронарной болезни сердца.

Эта работа позволит сделать большой шаг в направлении нашей цели – добиться экстраординарных прорывов в борьбе с КБС.

Планируется осуществить многофазный исследовательский проект для выявления новых геетических, молекулярных и клеточных маркёров, ассоциируемых с КБС, которые могли бы быть использованы для скринирования населения с целью идентификации лиц с риском развития КБС в последующей жизни.

Проект начнется с собирания геномной информации, данных об образе жизни (сне, активности, стрессе), ключевых данных о средовых и экономических факторах, и реакций от людей со случаями КБС в семье.

Эти данные будут соотнесены с данными Фремингемского исследования и Программы Миллион Ветеранов, чтобы валидизировать новые характеристики, которые могут ассоциироваться с возникновением КБС.

На следующей фазе проекта предполагается новые скрининговые подходы для идентификации лиц раннего возраста, имеющих риск развития КБС.

В финальной фазе исследования предполагается сфокусироваться на создании новых превентивных стратегий или терапевтических стратегий на стадии предболезни с конечной целью уменьшения бремени КБС.

<http://www.onebraveidea.com/thewinningidea/>

РИСУНОК 3. Ожидания от проекта: стандартные преувеличения или реальная перспектива?

75 миллионная «Смелая идея», направленная на устранение (!) коронарной болезни сердца

By Nancy Brown CEO, American Heart Association
<http://huffingtonpost.com>

Три компании сотрудничают (объединяют усилия), чтобы навсегда покончить с коронарной болезнью сердца

<https://azhealthconnections.com/2016/01/26/three-companies-collaborate-to-end-coronary-heart-disease-for-good>

РИСУНОК 4. CANTOS: комментарий J. Mandrola

Достоинства (польза), проявившиеся в CANTOS, статистически значимы, но они незначимы клинически.

Цена лекарства в настоящее время 200000 долл. в год!

15% относительное снижение риска первичной конечной точки (составной, включающей нефатальные ИМ и инсульт, и СС смерть) на канакинумабе в дозе 150 мг означает абсолютное снижение риска на 0,64% и **число пациентов, которых необходимо лечить (NNT) 156.**

Почти все это снижение – за счет нефатального ИМ.

Не было достоверной разницы в частоте инсультов и случаев СС смерти.

Общая смертность также не была снижена.

Mandrola J. Quick Thoughts on the CANTOS Trial. Medscape. Aug 28, 2017

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПЛАНОВОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО У БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Представлено описание пациента значительного возраста, перенесшего инфаркт миокарда и инсульт, с распространенным периферическим атеросклерозом, артериальной гипертонией, диабетом и с фибрилляцией предсердий. Госпитализирован он был «в связи со снижением толерантности к нагрузке из-за стабильной стенокардии на уровне III функционального класса. Пациент был явным кандидатом на инвазивное лечение, из возможных вариантов которого – операции множественного коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) предпочел ЧКВ с шунтирование, которое, учитывая его предпочтение, было запланировано и выполнено. В статье представлен процесс принятия решения о выборе терапии с упором на выбор агентов для антитромботического лечения после ЧКВ, при котором в стенозы передней нисходящей коронарной артерии

пациенту были имплантированы современные стенты. Основное внимание автор уделит процессу выбора прямого антикоагулянта. При этом он опирался на данные исследований PIONEER-AF-PCI и RE-DUAL PCI. Содержание этих исследований довольно подробно излагалось в «Атеротромбозе» [1–3]. Однако здесь автор активно и в деталях обсуждает приложимость полученных в них данных к конкретной, подробно описанной клинической ситуации. Представленный в статье процесс обоснования того, почему был выбран дабигатран в определенной дозе, а не ривароксабан, заставил автора этого комментария вспомнить популярный термин и подумать, а не является ли это клиническое наблюдение примером так называемой персонализированной медицины?

ЛИТЕРАТУРА

- 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. Затеищиков Д. А. Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных с мерцательной аритмией, получающих комбинированную антитромботическую терапию после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 33–42.
3. Шахматова О. О., Панченко Е. П. Как снизить риск кровотечения при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий: уроки рандомизированных исследований и новые клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 93–106.

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В статье представлено современное состояние проблемы закрытия ушка левого предсердия как метода предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Со времени публикации информации на эту тему в «Атеротромбозе» [1–3] прошло значительное время, и в развивающемся перспективном направлении, безусловно, произошли важные события, постепенно раскрывающие и подтверждающие возможности применяемых устройств. С другой стороны, накапливается информация о возникающих осложнениях при практическом применении [4, 5].

Предлагаются и изучаются новые устройства и методы выключения ушка левого предсердия. В частности, в комментируемой статье охарактеризовано большое число устройств, находящихся на разных стадиях изучения. Но в ней не упоминается Amplatzer Amulet (развитие Cardiac Plug), уже активно применяемое и изучаемое устройство. Планируется даже рандомизированное сравнительное исследование Watchman device и Amplatzer Amulet SWISS-APERO (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03399851).

По-прежнему Watchman Device остается наиболее изученным и единственным устройством, сравнительная эффективность

и безопасность которого с антагонистом витамина К (варфарином) изучалась в проспективных рандомизированных клинических исследованиях (PREVAIL и PROTECT AF) [6]. Их 5-летние результаты были объединены, правда, с серьезными оговорками (см. раздел «Ограничения исследования» в соответствующей публикации [7]). Согласно заключению, закрытие ушка левого предсердия при НКФП устройством Watchman ассоциировалось с «предупреждением инсультов, сравнимым с варфарином, но, кроме того, сопровождалось уменьшением крупных кровотечений, в частности геморрагических инсультов и [даже] смертности» [7].

Многие вопросы, поставленные уже довольно давно, все еще остаются не отвеченными. Прежде всего, какова сравнительная эффективность имплантации устройств для выключения ушка левого предсердия и прямых оральных антикоагулянтов неантагонистов витамина К? Одно рандомизированное исследование с целью сравнить эффективность и безопасность этих антикоагулянтов и имплантации WATCHMAN или Amulet вроде должно было начаться в 2015 году (PRAGUE-17 Study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02426944). Но с августа 2016-го информация об этом исследовании на clinicaltrials.gov не обновлялась.

Желающие познакомиться с состоянием проблемы, которой посвящена эта публикация в «Атеротромбозе», могут в дополнение к ней обратиться к очень качественному обзору J. R. Vaman и соавт. [6]. Полезную информацию для размышления можно найти и в кратком сообщении M. Ferlini и R. Rossini «Закрытие ушка (придатка) левого предсердия: шесть причин, почему я не выбрал бы чрескожное закрытие моего ушка (придатка)».

В последние годы в качестве перспективного направления для профилактики инсультов у больных с неклапанной формой ФП

рассматривается использование устройств для изоляции УЛП. Существенным преимуществом эндоваскулярной изоляции УЛП является возможность их использования у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам.

Несмотря на хорошие непосредственные и средне отдаленные результаты использования устройств для эндоваскулярной изоляции УЛП, у метода есть ряд ограничений. Основным является отсутствие наблюдений в отдаленном периоде и сравнение с пациентами, принимающими НОАК.

Целесообразным представляется проведение дальнейших исследований по уточнению показаний к использованию устройств для эндоваскулярной изоляции УЛП в клинической практике, необходимы данные длительных наблюдений и создание доказательной базы, подтверждающей преимущества эндоваскулярной изоляции УЛП по сравнению с применением новых пероральных антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров А.Л. «Старые» и «новые» возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2013; № 1: 44–52.
2. Шахматова О.О. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия устройством WATCHMAN как альтернативный подход к профилактике тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2013; № 2: 30–37.
3. Осмоловская Ю.Ф., Жилов И.В., Романова Н.В., Грамович В.В., Дзыбинская Е.В., Терещенко С.Н. Тромбоз левого предсердия после установки окклюдизирующего устройства WATCHMAN DEVICE в ушко левого предсердия. *Атеротромбоз*. 2014; № 1: 78–85.
4. Jazayeri M.-A., Vuddanda V., Turagam M.K., et al. Safety profiles of percutaneous left atrial appendage closure devices: An analysis of the Food and Drug Administration Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) database from 2009 to 2016. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 5–13.
5. Santangeli P., Epstein A.E. Exploring the Dark Side of Left Atrial Appendage Closure Devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018; 29: 14–16.
6. Baman J.R., Mansour M., Heist E.K., Huang D.T., et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion in the prevention of stroke in atrial fibrillation: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2018; 23: 191–208.
7. Reddy V.Y., Doshi S.K., Kar S, on behalf of the PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2964–2975.
8. Ferlini M., Rossini R. Left atrial appendage closure: Six reasons why I wouldn't choose a percutaneous closure for my appendage. *Int J Cardiol*. 2018; 251: 42–44.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Автор представил в этом обзоре сведения о фармакогенетических исследованиях, в которых осуществлялся поиск ассоциаций между фармакокинетическими параметрами антитромботических препаратов (АП), теми или иными лабораторными, клиническими эффектами, связанными с их применением в лечении или профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, и вариантами генов, регулирующих ферменты, имеющие отношение к всасыванию АП в кишечнике и дальнейшему их метаболизму. Количество изложенных с разной степенью подробности исследований достаточно велико, чтобы обосновать цитирование следующего положения из недавно опубликованного обзора на близкую тему [1]: «Вместо того чтобы установить четкую роль фармакогеномики, этот массовый приток информации может затруднить формулирование содержательных выводов о ее клинической пользе» («Rather than elucidate a clear role for pharmacogenomics, this massive influx of information has the potential to obfuscate meaningful conclusions on its clinical utility») [1]. В источнике, из которого взято цитируемое положение, нет точного определения, что по отношению к выводу означает

«содержательный». Но кажется, вывод, который можно самостоятельно сделать из комментируемого обзора, вполне «содержателен»: к настоящему времени обнаруженные ассоциации некоторых генетических вариантов и лабораторных и клинических эффектов антитромботических средств по разным причинам имеют очень ограниченное практического значение.

В авторском заключении используется другая формулировка: «...в реальности генетические исследования постигла неудача». Нет оснований полагать, что подразумевается что-то более широкое, чем фармакогенетические исследования АП. Но эта формулировка вызывает возражения. Правильно спланированные, имеющие четко сформулированную цель, выполненные с применением адекватных методов на достаточном контингенте строго охарактеризованных пациентов, реально осуществленные в полном соответствии с правилами их проведения и обработки результатов клинические исследования не может постигнуть неудача (не имею в виду форс-мажор, например, в виде прекращения или недостаточности финансирования). Они могут дать положительный или отрицательный, иногда нейтральный результат – ответ на поставленный при планировании вопрос. Такого типа исследования были и в области, являющейся предметом обзора. Именно благодаря им экспертное сообщество не включило соответствующее тестирование в важные клинические рекомендации или с оговорками ограничило их применение строгими показаниями. Но таких исследований немного. Огромное число других по-своему на какой-то период времени оказываются полностью «удачными». Но ко многим из них приложимы положения известной статьи J. Ioannidis «Почему большинство опубликованных результатов исследований ложны» [2].

Сторонники клинического применения генотипирования, по крайней мере перед

выбором антитромбоцитарных АП, увидели перспективу после сообщения на сессии Американской коллегии кардиологов – 2018 и опубликования результатов того, что назвали «крупнейшим к настоящему времени испытанием генотипирования» [3–5]. Авторы применили прикроватный метод генотипирования, позволяющий выявить так называемых слабых и промежуточных метаболизаторов (poor and intermediate metabolizers) клопидогрела (административные проблемы с использованием соответствующего прибора явились причиной преждевременного прекращения исследования, что существенно снизило ценность его результатов [4, 6]), и план так называемого «прагматического» испытания. Разъяснение смысла, вкладываемого в этот термин, можно найти в одном из докладов E. Braunwald на Конгрессе Европейского кардиологического общества – 2018, в котором, кстати, в качестве примера приводится еще одно испытание выбора антитромбоцитарной терапии на основании генотипирования CYP2C19 с клиническими исходами [7, 8]. По сравнению с пациентами, рандомизированными к стандартному лечению, те, кто попал в группу лечения, основанного на результатах генотипирования, реже получали клопидогрел (43,3 и 50,7%) и чаще – тикагрелор или прасугрел (50,2 и 41,1%). Через 1 год в группе подвергнутых генотипированию возникновение событий составной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт и инсульт или крупное кровотечение) оказалось гораздо менее вероятным, чем в группе стандартного лечения, причем различие оказалось очень большим (15,9 и 25,9%; OR 0,58; 95% ДИ 0,43–0,78). Однако согласно одновременно опубликованному комментарию в New England Journal of Medicine, кроме преждевременного окончания и включения только 888 пациентов вместо планировавшихся 3600, исследование

и его результаты имели много особенностей, которые суммарно делают невозможным формулирование каких-либо определенных практических выводов. Авторы комментария считают, что «в обозримом будущем мы останемся в ожидании надежных свидетельств, для того чтобы рутинно добавить оценку функции тромбоцитов или фармакогенетическое тестирование к процессу принятия решений при остром коронарном синдроме» [6].

К любопытным деталям комментируемого обзора относится отсутствие упоминания исследования «Варфаген» [9], а также наличие ссылки на исследование, развивающее опубликованное в предыдущем номере «Атеротромбоза» [10]. Ознакомление с новой публикацией показало, что его авторы выполнили новый анализ на вдвое большем числе пациентов и, очевидно, смогли решить некоторые проблемы, отмеченные в комментарии редактора к статье в «Атеротромбозе» [11]. В частности, это касается определения концентрации дабигатрана в конце действия принятой дозы (trough concentration).

ЛИТЕРАТУРА

1. Tseng A.S., Patel R.D., Quist H.E., Kekic A., Maddux J.T., Grilli C.B., Shamoun F.E. Clinical Review of the Pharmacogenomics of Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018; 32 (1): 121–126.
2. Ioannidis J.P. A. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005; 2 (8): e124.
3. Klein M.D., Lee G.R., Stouffer G.A. Clinical outcomes of *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy: existing evidence and future directions. *Pharmacogenomics.* 2018;
4. Maxwell Y.L. PHARMCLO: Biggest Genotyping Trial to Date Suggests Better Outcomes After ACS, With Caveats. <https://www.tctmd.com/news/>, March 14, 2018.
5. Notarangelo F. M., Maglietta G., Bevilacqua P., et al., Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1869–1877.
6. Price M.J., Angiolillo D.J. Pharmacogenomic Testing to Select Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 1878–1881.
7. Braunwald E. The future of clinical trials (versus real world populations). <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Challenges-and-opportunities-for-clinical-investigation-in-the-future/172558-the-future-of-clinical-trials-versus-real-world-populations#slide>.
8. Cavallari L.H., Lee C.R.8, Beitelshes A.L. et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of *CYP2C19* genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11: 181–191.
9. Кропачева Е.С. Фармакогенетика варфарина. *Атеротромбоз.* 2015; 1: 107–111.
10. Сычев Д.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В. и соавт. Влияние полиморфизма генов ABCB1 и CES1 на уровне равновесных концентраций дабигатрана у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. *Атеротромбоз.* 2018; 1: 122–130.
11. Sychev D. A., Levanov A. N., Shelekhova T. V. et al. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018; 11: 127–137.

ТОРАКОБИФЕМОРАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕОДНОКРАТНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТОБЕДРЕННОМ СЕГМЕНТЕ ПО ПОВОДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

Авторы приводят пример применения торакобедренного шунтирования (редкого варианта экстраанатомического¹ шунтирования) (характер и ход операции подробно изложены в тексте) у пациентки с неоднократными тромбозами после ранее выполненного аортобифеморального шунтирования.

Этой пациентке при индексной госпитализации (поступление, очевидно, ноябрь

¹ Термин «экстраанатомический» означает не относящийся к нормальной анатомии или не следующий, не прокладываемый по нормальному анатомическому пути (extraanatomical – not relating to normal anatomy or not following a normal anatomical path, <https://en.wiktionary.org/>).

2017-го) было 46 лет. Уже в конце 2003 года (т.е. когда ей было примерно 32 года) появились боли в ногах при ходьбе. В 2005 году в связи с выявленными атеросклерозом аорты, окклюзией брюшной аорты ниже брыжеечной артерии, окклюзией общих, наружных и внутренних подвздошных артерий, подколенных артерий с обеих сторон и «клинической картины критической ишемии и трофическими язвами левой стопы» было выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование. В послеоперационном периоде был «назначен варфарин в дозе одна таблетка в сутки и аспирин (100 мг/сут)». Молекулярно генетическое тестирование выявило «маркеры наследственной тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией, гиперкоагуляцией и снижением активности фибринолиза». В дальнейшем производились неоднократные тромбоэктоми из шунтов и различные вмешательства для поддержания их проходимости (см. текст статьи). Информации о медикаментозном лечении в течение этого периода нет, упомянуто только увеличение дозы варфарина.

При госпитализации, данные которой и явились основанием для представления этого описания, обнаружена «высокая окклюзия аорты», тяжелые изменения наложенных ранее анастомозов, в связи с чем была успешно произведена заявленная в названии статьи операция. При обследовании через 1 год пациентка «не предъявляла жалоб, протез проходим по данным УЗИ». Статья хорошо иллюстрирована, техника операции подробно описана, во вступлении и обсуждении содержится убедительное обоснование выбора конкретного типа вмешательства.

Авторы представили в этой впечатляющей демонстрации в основном техническую сторону, чисто хирургическое решение проблемы (очевидно, к сожалению, далеко не окончательное у этой в молодой еще пациентки).

Однако, учитывая профиль журнала, нельзя не отметить, что в описании содержится только упоминание попытки раскрыть причины такого раннего и быстрого развития и прогрессирования атеросклеротического и тромботического (атеротромботического!) процесса. Хотелось бы получить более подробные сведения о медикаментозном лечении. Первоначальное лечение и наблюдение на протяжении многих лет осуществлялось, как можно понять, в других лечебных учреждениях, и авторы не располагают необходимой информацией. Но жаль, что не приводится и, соответственно, не обсуждается стратегия медикаментозного лечения после успешно выполненного ими сложнейшего вмешательства у пациентки с тромбофилией.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ РАССЛОЕНИЯХ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ АНЕВРИЗМАХ ГРУДНОЙ АОРТЫ

Авторы представили собственный опыт эндопротезирования при расслоениях и атеросклеротических аневризмах грудной аорты. В 2016–2018 гг. эндопротезирование было выполнено у 28 пациентов с расслоениями и атеросклеротическими аневризмами нисходящего отдела грудной аорты. То есть группу пациентов объединял только примененный метод лечения, в остальном она была довольно неоднородной. Технический успех процедуры («подразумевались успешное проведение и имплантация эндографта в предполагаемый сегмент аорты, адекватное расправление звеньев эндографта, а также извлечение доставляющего устройства, не требующего дополнительного хирургического вмешательства») был достигнут в 100% случаев. В период госпитализации умерло 4 (летальность 14,3%) человека, к 30 дням умерло еще 3 пациента. Основной причиной

смерти авторами статьи названа полиорганная недостаточность. Случаев параплегии, инсульта, инфекции эндографта не было. У одного пациента потребовалось повторное эндопротезирование в связи с «эндолик² 1 типа и дислокацией стентграфта», еще у одного – 2 типа, по поводу которого проведено подключично-сонное шунтирование, и перевязка левой подключичной артерии. Описанные результаты невозможно сравнить с какими-то отечественными сериями, прежде всего из-за заведомо несопоставимого контингента пациентов.

Очевидно, читатели этого номера «Атеротромбоза» имеют все основания поздравить коллектив авторов этой публикации с внедрением в своем учреждении малоинвазивной методики протезирования при расслоениях и аневризмах грудной аорты. Кроме того, упоминаемые вмешательства, как предшествовавшие процедурам эндопротезирования, выполненные в связи с осложнениями (в частности, возникавшими эндоликами), так и описанные в содержащемся в статье описании клинического случая косвенно свидетельствуют о высоком уровне сосудистой хирургии.

ФОРМИРОВАНИЕ НОВОЙ БИФУРКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

В статье суммирован опыт Института хирургии им. А.В. Вишневского по выполнению каротидных эндартерэктомий в 2008–2017 годах. Этому предшествует краткое описание истории каротидной эндартерэктомии и характеристика основных вариантов оперативных вмешательств, которые объединяет этот термин.

Основное внимание в статье уделено оперативной методике, названной «формирование новой бифуркации», которая применяется в учреждении авторов с 2008 года. Эта методика позволяет решить некоторые технические проблемы стандартных вмешательств, в частности возникающие при протяженных атеросклеротических бляшках во внутренней сонной артерии (ВСА). В статье подробно, с иллюстрациями, описана техника этой операции, сформулированы показания к ней.

За рассматриваемый период из 1725 каротидных эндартерэктомий 191 была выполнена с «формированием новой бифуркации». Срок наблюдения после вмешательства колебался от 3 мес. до 10 лет (средний 18 мес.). При обследовании через 1 и 3 месяца после операции рестенозов выявлено не было. Всего за время наблюдения зарегистрирован 1 инсульт, случаев смерти не было.

Авторы заключают, что «методика каротидной эндартерэктомии с формированием новой бифуркации может служить хорошей альтернативой протезированию у больных с пролонгированными бляшками в ВСА и у больных с неадекватной эндартерэктомией». Читатели «Атеротромбоза» должны учитывать, что это мнение коллектива авторов, в который входят ведущие российские сосудистые хирурги.

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ ДАБИГАТРАНА ИДАРУЦИЗУМАБ: ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ

Автор статьи ранее уже представлял в «Атеротромбозе» информацию и идаруцизумабе. Уже тогда применение препарата было одобрено в ряде стран, включая

² Эндолик – неполное выключение аневризматического мешка с постоянным притоком крови в мешок после эндоваскулярного вмешательства в связи с неполным прилеганием концевых фрагментов стентграфта к стенке аорты (эндолик первого типа), диастазом между модулями эндопротеза (эндолик третьего типа) и ретроградным кровоснабжением мешка (эндолик второго типа). http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2011/abdominal_aneurysm.pdf.

США. Соответственно, должен быть накоплен какой-то опыт его применения в клинической практике, кроме того, выполнялись и специальные исследования. Так что новый материал, безусловно, накопился.

В конце августа этого года идаруцизумаб (Праксбайнд) зарегистрирован и в России. В предвидении этого события ему было уделено определенное место автором статьи в предыдущем номере «Атеротромбоза» о минимизации рисков кровотечений у больных мерцательной аритмией после чрескожного коронарного вмешательства. Ну в связи с регистрацией появилась и инструкция-вкладыш, которую, правда, до настоящего времени (конец ноября 2018 г.), очевидно, некуда вкладывать. Однако она существует на сайтах, доступна и в общем содержит в сжатом виде необходимую информацию.

Сейчас врачей (наверное, даже в большей степени пациентов), скорее всего, интересуют такие практические вопросы, как наличие препарата в лечебных учреждениях, существование какой-то схемы госпитализации пациентов с показаниями для идаруцизумаба туда, где препарат имеется в наличии. Будет ли обеспечена быстрая централизованная доставка при возникновении потребности в нем в более или менее «плановом порядке» (например, для нейтрализации дабигатрана перед оперативным вмешательством)? Тех, кто предполагает иметь ампулу другую «на всякий случай», интересует доступность препарата и его стоимость. Но пока (конец ноября 2018 г.) ответов на эти вопросы найти нельзя. Обещают, что Праксбайнд появится в начале 2019 г. – ко времени выхода этого номера «Атеротромбоза» из печати. Хорошо бы статья об идаруцизумабе содержала изложение опыта решения организационных вопросов в странах, где его использование одобрено давно. Но возможно, что в этих

странах он просто есть там, где может потребоваться (редко, но срочно).

В рекомендациях Европейского общества специалистов по сердечному ритму по применению прямых пероральных антикоагулянтов от 2018 г. показания к назначению идаруцизумаба расширены: эксперты считают целесообразным рассмотреть его назначение при любом большом кровотечении на фоне приема дабигатрана, даже если оно не является жизнеугрожающим (рис. 1).

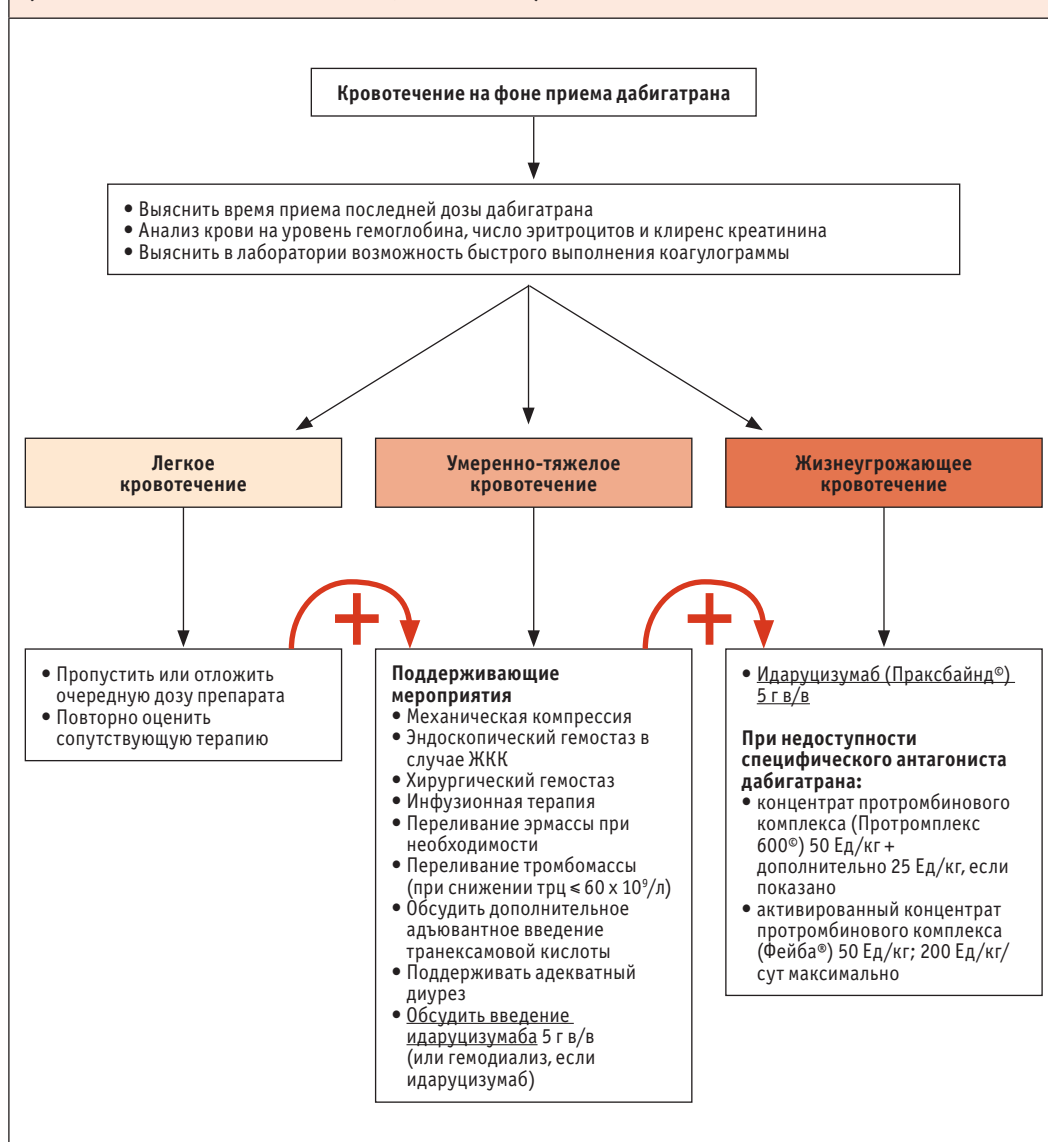
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идаруцизумаб – препарат, эффективно ингибирующий антикоагулянтную активность дабигатрана. Основные показания для его применения: развившееся на фоне приема дабигатрана жизнеугрожающее или неконтролируемое кровотечение либо потребность в экстренном инвазивном вмешательстве. Этот препарат достаточно дорог, поэтому его назначение должно быть оправдано как клинической, так и экономической целесообразностью. Каждой клинике следует разработать локальные протоколы, в которых должны быть прописаны показания к назначению идаруцизумаба.


ЛИТЕРАТУРА

1. Шахматова О.О. Специфические антитоды к новым пероральным антикоагулянтам. *Атеротромбоз*. 2016; 1: 81–94.
2. Затеищиков Д.А. Стратегия минимизации рисков кровотечений у больных с мерцательной аритмией, получающих комбинированную антитромботическую терапию после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*. 2018; 1: 33–42.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд.
4. Stuart J. Connolly, Michael D. Ezekowitz, Ch.B. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
5. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G. et al., on behalf of the MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac

РИСУНОК 1. Тактика лечения кровотечений, возникших на фоне приема дабигатрана
(цит. по Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al)³.



³ В схему из Руководства по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества специалистов по сердечному ритму 2018 г. автором внесены изменения, причем без упоминания о модификации, но со ссылкой на опубликованные рекомендации. Изменено название – в руководстве оно «Кровотечения во время использования (применения) НОАК». Таблица в статье модифицирована под дабигатран. В разделе «При жизнеугрожающих кровотечениях» указано коммерческое название идаруцизумаба. В оригинальной схеме содержится следующее положение, которое устранено: для пациентов, лечащихся ингибитором фактора Ха, – Аднексанет альфа (ожидается одобрение и доступность). Хотя модификация понятна, учитывая тематику статьи, но ее факт должен быть ясно указан. Слова «По» недостаточно.

- surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2325–34.
6. Инструкция по применению к препарату Праксбайнд. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96610.htm.
 7. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, doubleblind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680–690.
 8. Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2014;121 (18):3554–3562.
 9. Becker R.C. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:273–278.
 10. Simon A., Domanovits H., Ay C., Sengoelge G., Levy J.H., Spiel A.O. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1317–21.
 11. Steele A.P., Lee J.A., Dager W.A. Incomplete dabigatran reversal with dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56:216–8.
 12. Novak J.E., Alamiri K., Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient With End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2017;71 (1):137–141.
 13. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49 (4):259–268.
 14. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943–951.
 15. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*, 2014;124:344 (abstract).
 16. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–41.
 17. Alonso A., Bengtson L.G., MacLehose R. F. et al. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke*. 2014 Aug;45 (8):2286–91. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006016. Epub 2014 Jul 3.
 18. Alonso A., Bengtson L.G. S., MacLehose R. F., et al. Intracranial Hemorrhage Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran or Warfarin. *Stroke*. 2014;45:2286–2291.
 19. Vosko M.R., Bocksrucker C., Drwila R., et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:306–317.
 20. Goriacko P., Yaghdjian V., Koleilat I., et al. The Use of Idarucizumab for Dabigatran Reversal in Clinical Practice: A Case Series. *P T*. 2017 Nov;42 (11):699–703.
 21. Tsai L.-K., Lin H.-J., Chua S.-K., et al. Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27 (2):e27 – e33.
 22. Shiroshita A., Nakashima K., Tanaka Y., et al. Successful treatment with idarucizumab for diffuse alveolar hemorrhage induced by dabigatran etexilate: a case report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46:271–273.
 23. Giannandrea D., Caponi C., Mengoni A., et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;0:1–5. doi:10.1136/jnnp-2018–318658.
 24. Шахматова О.О. Специфические антитоды к новым пероральным антикоагулянтам. *Атеротромбоз*. 2016;1:81–94.
 25. Levy J.H., Ageno W., Chan N.C., Crowther M., Verhamme P., Weitz J.I. for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:623–627.
 26. 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 (38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
 27. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., 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. *European Heart Journal*. 2018 April 21;39 (16):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>. 

Выбирая Ксарелло® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



**Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без
использования инъекционных антикоагулянтов^{1-3,5}**



**Благоприятный профиль эффективности в течение
всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые
3 недели самого высокого риска рецидива¹⁻⁵**



**Возможность снижения риска больших кровотечений
в ~2 раза* по сравнению с энксапарином + АВК, в том
числе у ослабленных пациентов**³**



**Единственный ПОАК с удобным однократным
приемом^a и возможностью выбора дозировки
после 6 месяцев лечения^b ТГВ/ТЭЛА⁵⁻⁷**

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.
¹ После 21-го дня лечения. ² После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.
³ *40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе энксапарина + АВК. ** Пациенты старше 75 лет, с массой тела <=50кг; КпКр<=50 мл/мин.

КСАРЕЛЛО®, международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) протекшего с появлением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином - клопидогрелом или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг) – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг) – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг), – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неканаленого происхождения (для таблеток 15/20 мг) – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Беременность и период лактации (период грудного вскармливания) /детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КпКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия сакмимико с другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелло®, или же когда КпКр находится в низком дозах для поддержания проводимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг** лечение ОКС при помощи антиагрегатов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг, 2,5 мг** лечение и нарушение функции течения класса В и С по классификации Майлбю-Тью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операция на глазах, недавние операции на глазах, недавние операции на носовом кровоизлиянии, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** – 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, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе), с При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КпКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КпКр < 30 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КпКр 15–29 мл/мин), 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 кровотечения. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антигемостати-

ческие средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью 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 кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/25 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутриглазном кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелло® может сопровождаться повышенным риском кровотечения или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений 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) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необычных отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечались анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровоизлияние из ирригационного тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови), лихорадка[†], периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемия и кровотечения из ран), гематома. [†] Наблюдались после больших ортопедических операций.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг, ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг, ЛП-009200/09. Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг, ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins MH, Lensing AW, Buekers R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J 2013; 11(1): 21–4. Limone LB, Hernandez AV, Michalak D, Bookhart BK, Coleman CL. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res 2013; 192: 420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелло® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелло® 10, 25 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J, Lensing AW, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-28-35>

КАК ЛЕЧИТЬ ВТЭО У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ? ПРОДЛЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ. РОЛЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ HOKUSAI VTE CANCER

Ю.А. Федоткина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, г. Москва, 3-я Черепковская 15А

Информация об авторе:

Федоткина Юлия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 711–62–39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Резюме

Онкологическое заболевание является одним из самых значимых факторов риска развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). В статье рассматриваются особенности лечения онкологических пациентов с ВТЭО. Рассматриваются вопросы альтернативной антикоагулянтной терапии. Представлены результаты исследования HOKUSAI VTE Cancer – первого завершеного исследования, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности прямого орального антикоагулянта эноксабана с низкомолекулярным гепарином дальтепарином для лечения ВТЭО у онкологических пациентов.

Ключевые слова: ВТЭО, HOKUSAI VTE Cancer, эноксабан

Для цитирования: Федоткина Ю.А. Как лечить ВТЭО у онкологических пациентов в остром периоде? Продленное лечение. Роль прямых оральных антикоагулянтов. Результаты исследования HOKUSAI VTE Cancer. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 28-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-28-35>

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

HOW TO TREAT VTEC IN CANCER PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD? EXTENDED TREATMENT. THE ROLE OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS. THE RESULTS OF HOKUSAI VTE CANCER STUDY

Yulia A. Fedotkina

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552

Author credentials:

Julia Alexandrovna Fedotkina – Cand. of Sci. (Med), Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel (903) 711–62–39; e-mail: juliafedotkina@mail.ru

Abstract

Cancer is one of the most significant risk factors for venous thromboembolic complications (VTEC). The article discusses the features of the treatment of cancer patients with VTEC. The issues of alternative anticoagulant therapy are considered. The article presents the results of HOKUSAI VTE Cancer study, the first completed study to compare the efficacy and safety of a direct oral anticoagulant endoxaban with a low molecular weight heparin dalteparin for the treatment of VTEC in cancer patients.

Keywords: VTEC, HOKUSAI VTE Cancer, endoxaban

For citing: Yu.A. Fedotkina. How to treat VTEC in cancer patients in the acute period? Extended treatment. The role of direct oral anticoagulants. The results of HOKUSAI VTE Cancer study. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 28-35. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-28-35>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Онкологическое заболевание – независимый фактор риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Как причина смерти у онкологических пациентов, тромбозомболия легочной артерии занимает второе место после прогрессирования основного заболевания [1].

В исследовании CLOT (Lee AYY, 2003) было показано, что применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для лечения венозных тромбозов у онкологических пациентов эффективнее антагонистов витамина К (АВК) в отношении рецидивов ВТЭО при одинаковой частоте кровотечений и смерти.

Согласно клиническим рекомендациям пациентам с ВТЭО, возникшим на фоне активного онкозаболевания, при отсутствии противопоказаний антикоагулянтная терапия должна проводиться НМГ как минимум 3–6 месяцев. После чего терапия может быть продолжена неопределенно долго или до излечения от рака, но с учетом риска кровотечения, состояния и пожеланий пациента, отдавая предпочтение к пролонгированию терапии НМГ. Варфарин и прямые пероральные антикоагулянты (ППАКГ) могут быть использованы как альтернатива НМГ, если лечение последними по каким-то причинам невозможно [2].

Принимая во внимание необходимость длительного лечения ВТЭО у онкобольных, применение с этой целью НМГ неизбежно связано с осложнениями в местах инъекций, высокой вероятностью развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, которая зачастую может сочетаться с тромбоцитопенией, обусловленной основным заболеванием, а также проводимой лучевой и химиотерапией. Нередко встречаются ограничения в применении НМГ, связанные с нарушением функции почек. Интерес к поиску альтернативы НМГ для лечения ВТЭО у онкологических пациентов возобновился после появления ППАКГ. Кроме того, стоимость лечения НМГ достаточно высока.

ППАКГ (дабигатрана этаксилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) показали сравнимую с варфарином эффективность у больных ВТЭО в общей популяции и рекомендованы в качестве альтернативы традиционному лечению пациентам с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболией легочной артерии (ТЭЛА) без гипотонии и шока [3, 5, 6, 8, 10].

Проведенные субанализы онкологических больных, попавших в исследования с дабигатраном, апиксабаном, ривароксабаном и эдоксабаном, показали их эффективность и безопасность, сравнимые с остальными пациентами [4, 7, 9, 11, 12]. Эти данные подтверждают и результаты метаанализа 1 132 онкологических пациентов, которые получали прямые пероральные антикоагулянты [13]. Пока результаты специальных исследований, изучавших эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана этаксилат, ривароксабан, апиксабан) в сравнении с НМГ у онкологических больных, очень малочисленны. Большинство исследований находятся в стадии завершения.

НОКУСАИ VTE Cancer – первое завершённое исследование, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности прямого орального антикоагулянта эдоксабана с НМГ далтепарином для лечения ВТЭО у онкологических пациентов [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

НОКУСАИ VTE Cancer – открытое, проспективное исследование, в которое рандомизировались пациенты с онкологическими заболеваниями и симптомными или бессимптомными ВТЭО. В исследование были включены пациенты с различными локализациями активного опухолевого процесса (за исключением пациентов с базальноклеточным или скваматозным раком кожи). Онкологическое заболевание рассматривалось как активное, если оно было диагностировано в течение 6 месяцев перед

рандомизацией, при наличии у пациента мета-статического поражения или рака системы кровотока без достижения полной ремиссии. Основные локализации опухолей у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. Локализация онкологического процесса у включенных пациентов [14]
TABLE 1. Localization of the oncological disease in the enrolled patients [14]

	ГРУППА ЭДОКСАБАНА N = 522 (%)	ГРУППА ДАЛТЕПАРИНА N = 524 (%)
Одиночные опухоли	465 (89,1)	467 (89,1)
Колоректальные	83(15,9)	79 (15,1)
Легких	77 (14,8)	75 (14,3)
Урогенитальные	65 (12,5)	71 (13,5)
Молочная железа	64 (12,3)	60 (11,5)
Поджелудочная железа или гепатобилиарная система	49 (9,4)	40 (7,6)
Гинекологические	47 (9,0)	63 (12,0)
Верхние отделы желудочно-кишечного тракта	33 (6,3)	21 (4,0)
Другие локализации	48 (9,2)	60 (11,5)
Система кровотока	56 (10,7)	55 (10,5)

В исследование включались пациенты с подтвержденными визуализирующими методами симптомными или бессимптомными ВТЭО, включая тромбозы подколенной, бедренной, подвздошной и нижней полой вен и/или тромбоз эмболию легочной артерии.

В исследование не включались пациенты, которым была проведена тромбэктомия, установлен кава-фильтр, проводилась фибринолитическая терапия, которые получали терапию НМГ в течение 72 часов накануне рандомизации, либо получали терапию оральными антикоагулянтами.

В исследование не включались пациенты с активным кровотечением, с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, количеством тромбоцитов менее 50000/мл, у которых ожидаемая продолжительность жизни была менее 3 месяцев, с плохо контролируемой артериальной гипертензией.

Пациенты рандомизировались в две группы. В группе эдоксабана пациенты в течение 5 дней получали подкожно НМГ, затем эдоксабан 60 мг 1 раз в день per os. Пациенты в контрольной группе получали далтепарин подкожно 200 МЕ на кг веса 1 раз в день в течение 1 месяца, затем 150 МЕ на кг веса 1 раз в день. Продолжительность лечения составила от 6 до 12 месяцев.

Суммарная первичная конечная точка включала в себя повторные ВТЭО + большие кровотечения. Вторичные конечные точки – повторные ВТЭО и большие кровотечения. К большим кровотечениям относили: фатальные кровотечения, ретроперитонеальные, интракраниальные, внутрисуставные, внутриглазные, в полость перикарда, межмышечные с синдромом сдавления, внутриспинальные или кровотечения, приведшие к снижению уровня гемоглобина на 2 г/дл и более либо потребовавшие гемотрансфузии 2 доз и более. Большие кровотечения разделили на 4 категории: 1 – кровотечения, не потребовавшие срочной медицинской помощи; 2 – кровотечения, которые нельзя отнести к 1, 3 и 4 категориям, тем не менее потребовавшие некоторых несрочных вмешательств; 3 – кровотечения, потребовавшие неотложной медицинской помощи, приведшие к нестабильной гемодинамике или внутричерепному кровоизлиянию с развитием неврологической симптоматики; 4 – фатальные кровотечения.

Пациентов наблюдали в течение 12 месяцев с предварительной оценкой результатов лечения на 31-й день после рандомизации, а затем через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

В исследование было включено 1050 пациентов, из них 1046 пациентов были включены в окончательный анализ.

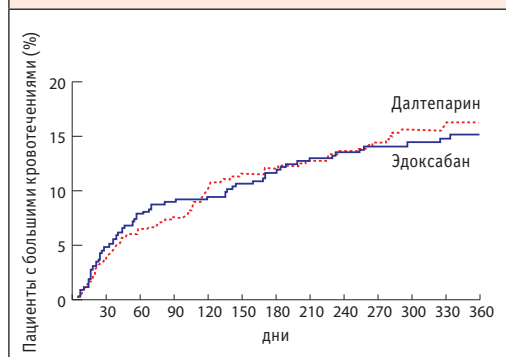
РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам статистического анализа [14] в группе эдоксабана суммарная первичная точка была зарегистрирована у 67 из 522 включенных

пациентов (12,8%) и 71 из 524 пациентов в группе Далтепарина (13,5%) (HR 0,97; 95% CI 0,70–1,36; P = 0,006 for noninferiority; P = 0,87 for superiority). Результаты представлены на *рисунке 1*.

РИСУНОК 1. Суммарная первичная конечная точка. Повторные ВТЭО и большие кровотечения. Кривые Kaplan-Meier [модифицировано из Raskob G.E., NEJM, Dec 12, 2017]

FIGURE 1. Overall primary endpoint. Repeated VTECs and major bleedings. Kaplan-Meier curves [modified from Raskob G.E., NEJM, Dec 12, 2017]



Повторные ВТЭО произошли у 41 пациента (7,9%) в группе эдоксабана и у 59 пациентов (11,3%) в группе Далтепарина (difference in risk, -3,4 percentage points; 95% CI, -7,0 to 0,2). Большие кровотечения произошли у 36 пациентов (6,9%) в группе эдоксабана и у 21 пациента (4,0%) в группе Далтепарина (difference in risk, 2,9 percentage points; 95% CI, 0,1 to 5,6). Результаты представлены на *рисунке 2*.

За период наблюдения в группе эдоксабана умерло 206 человек (39,5%) и 192 пациента в группе Далтепарина (36,6%). Основная причина смерти – прогрессирование онкологического заболевания. По 6 пациентов в обеих группах умерли от ВТЭО или кровотечения. Основные причины смерти пациентов, включенных в исследование, представлены в *таблице 2*.

Произведен анализ подгрупп по первичной конечной точке и по повторным ВТЭО и большим кровотечениям в отдельности, который

РИСУНОК 2 . Вторичные конечные точки. Повторные ВТЭО (панель А). Большие кровотечения (панель В). Кривые Kaplan-Meier [модифицировано из Raskob G.E., NEJM, Dec 12, 2017]

FIGURE 2. Secondary endpoints. Repeated VTECs (Panel A). Major bleedings (Panel B). Kaplan-Meier curves [modified from Raskob G.E., NEJM, Dec 12, 2017]

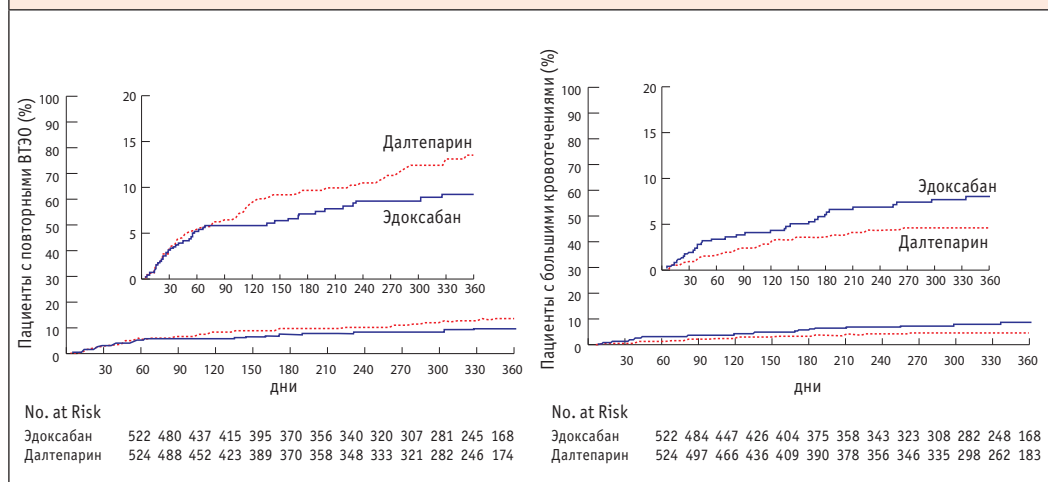


ТАБЛИЦА 2. Смертность пациентов за период наблюдения 3, 6 и 12 месяцев. Причины смерти в течение всего периода наблюдений [14]
TABLE 2. Mortality of patients within 3, 6 and 12 months in the observation period. Causes of death during the entire observation period [14]

	ЭДОКСАБАН N = 522	ДАЛТЕПАРИН N = 524
Смертность за период 3 месяца – кол-во (%)	80 (15,3)	71 (13,5)
Смертность за период 6 месяцев – кол-во (%)	140 (26,8)	127 (24,2)
Смертность за период 12 месяцев – кол-во (%)	206 (39,5)	192 (36,6)
Причины смерти		
Связанная с ВТЭО	6 (1,1)	4 (0,8)
Кровотечения	0	2 (0,4)
Связанная с онкозаболеванием	181 (34,7)	172 (32,8)
Сердечно-сосудистые заболевания	8 (1,5)	3 (0,6)
Другие причины	11 (2,1)	11 (2,1)

не показал статистически достоверных различий в подгруппах, за исключением подгруппы пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, в которой был выше риск кровотечений на терапии эдоксабаном ($P = 0,02$).

Из наиболее частых нежелательных явлений регистрировались случаи прогрессирования онкологического заболевания и пневмонии. Количество нежелательных явлений между группами достоверно не различалось (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, после анализа результатов исследования авторы отмечают, что у пациентов с активным онкологическим процессом и развитием ВТЭО, исходя из частоты развития суммарной конечной точки, терапия эдоксабаном была не хуже терапии Далтепарином. На терапии эдоксабаном была отмечена тенденция к снижению количества повторных ВТЭО-событий ($P = 0,09$). Количество кровотечений на терапии эдоксабаном было выше ($P = 0,04$) преимущественно за счет желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. Количество больших

кровотечений (приведших к нарушению гемодинамики, внутричерепных кровотечений и приведших к смерти) в обеих группах достоверно не различалось.

Авторы указывают на ряд ограничений в своем исследовании: во-первых, исследование было открытым, не плацебо-контролируемым. Во-вторых, было получено меньшее количество конечных точек, чем ожидалось. В-третьих, медиана продолжительности терапии Далтепарином была меньше, чем на эдоксабане, с чем, возможно, связана разница в эффективности лечения (табл. 4). Это различие было связано с неудобством использования инъекционной формы Далтепарина (одно из основных ограничений длительного использования терапии НМГ, что и послужило основной причиной поиска альтернативного лечения ВТЭО).

Наконец, в исследование был включен широкий спектр пациентов с различной локализацией опухолевого процесса, которые получали разные схемы химиотерапии. Однако связать развитие конечных точек с конкретным типом опухоли или конкретным химиопрепаратом не представлялось возможным

ТАБЛИЦА 3. Конечные точки. Анализ в подгруппах [14]
TABLE 3. Endpoints. Analysis in subgroups [14]

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ	ЭДОКСАБАН N = 522	ДАЛТЕПАРИН N = 524
Первичная: повторное ВТЭО или большое кровотечение – N (%)	67 (12,8)	71 (13,5)
Повторные ВТЭО	34 (6,5)	54 (10,3)
Смертельные ТЭЛА	0	0
Смерть, возможно, вследствие ТЭЛА	3 (0,6)	3 (0,6)
Несмертельные ТЭЛА с и без ТГВ	18 (3,4)	21 (4,0)
Только ТГВ	13 (2,5)	30 (5,7)
Симптоматические несмертельные ВТЭО	22 (4,2)	40 (7,6)
Случайно выявленные ВТЭО	9 (1,7)	11 (2,1)
Большие кровотечения	33 (6,3)	17 (3,2)
Смертельные	0	2 (0,4)
Внутричерепные	2 (0,4)	4 (0,8)
Из желудочно-кишечного тракта	20 (3,8)*	6 (1,1)
Из верхних отделов	17 (3,3)	3 (0,6)
Из нижних отделов	3 (0,6)	3 (0,6)
Из урогенитального тракта	5 (1,0)	0
Другие	6 (1,1)	7 (1,3)
Количество кровотечений по классификации, кол-во (% от пациентов с большими кровотечениями)		
1	0	0
2	21/33 (63,6)	5/17 (29,4)
3	12/33 (36,4)	11/17 (64,7)
4	0	1/17 (5,9)

*P = 0,02

из-за небольшой выборки пациентов с конкретной онкопатологией.

HOKUSAI VTE Cancer – это первое крупное рандомизированное завершённое исследование, в котором оценивалась эффективность и безопасность ППАКГ и НМГ у онкологических пациентов для лечения ВТЭО. В литературе появились первые данные пилотного исследования Select – D [15], в котором оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана

и Далтепарина у той же категории пациентов. Результаты этого исследования аналогичны результатам HOKUSAI VTE Cancer. Исследование с апиксабаном ADAM [16] также находится в стадии завершения. Таким образом, появляются первые результаты прямого сравнения ППАКГ и НМГ, которые позволяют предполагать, что ППАКГ смогут стать альтернативой стандартной терапии НМГ для лечения ВТЭО у онкологических пациентов.

ТАБЛИЦА 4. Продолжительность лечения [14]
TABLE 4. Duration of treatment [14]

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ	ЭДОКСАБАН N = 522	ДАЛТЕПАРИН N = 524
Продолжительность лечения – среднее значение дней (диапазон)	211 (76-357)*	184 (85-341)
< 3 месяцев – кол-во (%)	139 (26,6)	137 (26,1)
От 3 до 6 месяцев – кол-во (%)	80 (15,3)	102 (19,5)
>6 месяцев – кол-во (%)	303 (58,0)	285 (54,4)
12 месяцев	200 (38,3)	154 (29,4)

*P = 0,0143.

В настоящее время эдоксабан и ривароксабан являются единственными препаратами, которые были сопоставлены с НМГ для лечения рак-индуцированных ВТЭО. На основании результатов исследования Select – D и HOKUSAI VTE Cancer в 2018 г. появились рекомендации относительно использования ППАКГ для лечения ВТЭО у онкологических пациентов. Предлагается использование этих препаратов для лечения острых рак-индуцированных тромбозов у пациентов с низким риском кровотечения, если нет взаимодействия с противоопухолевой терапией. Окончательная рекомендация

по лечению должна быть сделана после совместного принятия решения с пациентом, ориентируя его относительно возможного снижения риска рецидива ВТЭО на фоне терапии ППАКГ, но более высоких показателей кровотечения.

Для пациентов с рак-индуцированным тромбозом и высоким риском кровотечения, в том числе у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), раком мочевого пузыря, при наличии нефростомы или пациентов с заболеваниями ЖКТ (язвенная болезнь, эрозивный гастрит, эзофагит, колит), для лечения ВТЭО рекомендовано использование НМГ [17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Levitan N., Dowlati A., Remick S.C., et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 285–91.
- Farge D., Khorana A.I. et al. International clinical practice guidelines in the treatment and prophylaxis VTE in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016; 17: e452–66.
- Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342–52.
- Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764–72.
- Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl.J. Med*. 2010; 363: 2499–510.
- Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl.J. Med*. 2012; 366:1287–97.
- Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R., et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb. J*. 2013; 11: 21.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl.J. Med*. 2013; 369: 799–808.

9. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13: 2187–91.
10. Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl.J. Med.* 2013; 369: 1406–15.
11. Schulman S., Goldhaber S.Z., Kearon C., Kakkar A.K., Schellong S., Eriksson H., Hantel S., Feuring M., Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb. Haemost.* 2015; 114: 150–157.
12. Raskob G.E., van Es N., Segers A. et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e379 – e387.
13. Vedovati M.C., et al. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2015; 147: 475–483.
14. Raskob G.E., van Es N., et al Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism *NEJM.* 2017 Dec 12.
15. Young A., et al. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D Pilot Trial. *ASH.* 2017; Abstract 625.
16. McBane R. II, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous Thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb. Haemost.* 2017; 117. <https://doi.org/10.1160/TH17-03-0193>.
17. Khorana A.A. Role of direct oral anticoagulants in treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2018; 16: 1–4.

Поступила/Received 22.03.2018



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

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.



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

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

ПРОДЛЕННАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Н.М. Воробьева¹, Е.П. Панченко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Информация об авторах:

Воробьева Наталья Михайловна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр; тел.: +7 (499) 187–12–54; e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Панченко Elizaveta Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Резюме

В обзорной статье обсуждаются возможности продления антикоагулянтной терапии после завершения основного курса лечения антикоагулянтами у пациентов, переживших тромбоз эмболию легочной артерии. Рассмотрены результаты рандомизированных исследований RE-MEDY и RE-SONATE с дабигатраном, EINSTEIN-Extension с ривароксабаном и AMPLIFY-Extension с апиксабаном, в которых оценили целесообразность, эффективность и безопасность продления антикоагулянтной терапии пероральными антикоагулянтами прямого действия по сравнению с плацебо или варфарином. Также приводятся результаты исследований ASPIRE и WARFASA, в которых изучили возможности использования для продленного лечения низких доз аспирина в сравнении с плацебо. Подробно рассмотрены результаты исследования EINSTEIN CHOICE, в котором сравнили продленную терапию двумя дозами ривароксабана (10 или 20 мг 1 раз в день) с низкими (100 мг/сут) дозами аспирина и между собой. Полученные данные указывают на то, что обе дозы ривароксабана существенно превосходят аспирин по эффективности и снижают риск рецидивов венозных тромбозов соответственно на 74 и 66% без значимого увеличения риска кровотечения.

Ключевые слова: тромбоз эмболия легочной артерии, венозные тромбоз эмболические осложнения, антикоагулянты, ривароксабан, аспирин, продленная терапия

Для цитирования: Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Продленная антикоагулянтная терапия у пациентов, переживших тромбоз эмболию легочной артерии. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 36-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-36-45>

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

EXTENDED ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS, WHO SURVIVED PULMONARY EMBOLISM

Natalia M. Vorobieva¹, Elizaveta P. Panchenko²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of Russia, a separate structural subdivision – Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16 Pervaya Leonova Str., 129226, Moscow

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A Tretia Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552

Author credentials:

Vorobieva Natalia Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Cardiovascular Aging Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of

Russia, a separate structural subdivision – Russian Gerontological Research and Clinical Center; +7 (499) 187–12–54; e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Panchenko Elizaveta Pavlovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Abstract

The review article discusses the options to extend anticoagulant therapy after completing the main anticoagulant therapy course in patients, who survived pulmonary embolism. It presents the results of randomized RE-MEDY and RE-SONATE studies of dabigatran, EINSTEIN-Extension study of rivaroxaban and AMPLIFY-Extension study of apixaban, which evaluated the feasibility, efficacy and safety of extended anticoagulant therapy with direct acting oral anticoagulants compared with placebo or warfarin. The article also provides the results of ASPIRE and WARFASA studies, which evaluated the possibility of using low-dose aspirin vs. placebo for the extended treatment. The authors reviewed in details the results of EINSTEIN CHOICE study, in which they compared the extended therapy with two doses of rivaroxaban (10 or 20 mg once a day) versus low (100 mg/day) doses of aspirin and against each other. The data obtained indicate that both doses of rivaroxaban significantly exceed aspirin in efficacy and reduce the risk of recurrent venous thrombosis by 74 and 66%, respectively, without significantly increasing the risk of bleeding.

Keywords: pulmonary embolism, venous thromboembolic complications, anticoagulants, rivaroxaban, aspirin, extended therapy

For citing: Vorobieva N.M., Panchenko E.P. Extended anticoagulant therapy in patients, who survived pulmonary embolism. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 36–45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-36-45>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – распространенное заболевание, в подавляющем большинстве случаев являющееся осложнением тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей или малого таза. Тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких, а также поверхностных вен принято называть венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). В зарубежных эпидемиологических исследованиях [1–2] ежегодная частота ТЭЛА достигала 70 случаев на 100 000 населения. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации [3], в нашей стране ежегодно регистрируют около 80 000 новых эпизодов ВТЭО, при этом частота ТЭЛА составляет 35–40 случаев на 100 000 человек. Тромбоэмболия легочной артерии является потенциально жизнеугрожающим состоянием, обычно требует стационарного лечения и может рецидивировать [4]. В течение многих лет в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии ТЭЛА уверенно сохраняет за собой

третье место после инфаркта миокарда и инсульта [5].

Антикоагулянтная терапия является основой лечения острого эпизода ТЭЛА и показана всем пациентам при отсутствии противопоказаний. В соответствии с российскими рекомендациями [3], лечение должно осуществляться терапевтическими дозами нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ), фондапаринукса натрия, антагонистов витамина К (АВК), новых или прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) (апикабана, дабигатрана этексилата [далее – дабигатран], ривароксабана). Первоначально возможно парентеральное введение лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия. В последующем для длительного лечения следует выбрать один из следующих режимов антикоагуляции: 1) переход с парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов на прием АВК с целевыми значениями международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0, при этом длительность совместного применения АВК

и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 дней; 2) переход на пероральный прием лечебной дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день) как минимум после 5-дневного парентерального введения антикоагулянтов. Альтернативой парентеральным антикоагулянтам является пероральный прием лечебных доз апиксабана (10 мг 2 раза в день в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день) или ривароксабана (15 мг 2 раза в день в первые 3 недели, далее 20 мг 1 раз в день) с первого дня лечения эпизода ТЭЛА или переход на эти лекарственные средства в первые 2 суток после начатого введения парентеральных антикоагулянтов.

Стандартная продолжительность антикоагулянтной терапии после острого эпизода ТЭЛА должна составлять, по крайней мере, 3 месяца. Однако многим больным ТЭЛА такой продолжительности лечения может оказаться недостаточно. Поскольку целью продления антикоагулянтной терапии свыше 3 месяцев является профилактика рецидивов ВТЭО, то продлевать лечение целесообразно у пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО и низким риском кровотечения после индивидуальной оценки соотношения «риск/польза». Для продленного лечения ТЭЛА могут быть назначены АВК, дабигатран, ривароксабан или апиксабан. В качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам у отдельных пациентов возможно использование аспирина.

Возможности использования ППОАК для продленного лечения больных ВТЭО были изучены в рандомизированных клинических исследованиях RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-Extension и AMPLIFY-Extension. Во всех исследованиях больные ТЭЛА составляли приблизительно 1/3 обследуемых, у остальных 2/3 пациентов имел место ТГВ без клинических признаков ТЭЛА. Пациентов включали в исследования только после завершения основного курса лечения антикоагулянтами,

длительность которого варьировала от 3 до 12 месяцев (в зависимости от исследования).

Дабигатран сравнили с варфарином или плацебо в двух различных исследованиях. В исследовании RE-MEDY [6], в котором участвовали 2 856 пациентов, сравнили лечение дабигатраном 150 мг 2 раза в день и варфарином (МНО 2,0–3,0) в течение 18–36 месяцев. Эффективность дабигатрана в отношении профилактики симптомного рецидива ВТЭО или смерти, обусловленной ВТЭО, не уступала таковой варфарина (относительный риск [ОР] 1,44; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,78–2,64; $p = 0,01$ для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина). Частота большого кровотечения оказалась в 2 раза ниже в группе дабигатрана и составила 0,9 и 1,8% соответственно (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27–1,02).

В исследовании RE-SONATE [6] 1 353 пациента принимали дабигатран 150 мг 2 раза в день или плацебо в течение 6 месяцев после основного курса антикоагулянтной терапии. Лечение дабигатраном было ассоциировано со снижением риска симптомного рецидива ВТЭО или необъяснимой смерти на 92% (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02–0,25), при этом частота большого кровотечения составила 0,3% в группе дабигатрана против 0% в группе плацебо; большое или клинически значимое малое кровотечение произошло соответственно у 5,3 и 1,8% пациентов (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52–5,60).

В исследовании EINSTEIN-Extension [7] у 1 196 пациентов с первым эпизодом ВТЭО сравнили дополнительный курс лечения ривароксабаном (20 мг 1 раз в день) и плацебо в течение 6–12 месяцев. Терапия ривароксабаном оказалась значительно эффективнее плацебо и способствовала снижению риска рецидива ВТЭО на 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,09–0,39). Нефатальное большое кровотечение произошло у 0,7% пациентов в группе ривароксабана против 0% в группе плацебо ($p = 0,11$). Суммарная частота больших или клинически значимых

малых кровотечений составила соответственно 6,0 и 1,2% (ОР 5,19; 95% ДИ 2,3–11,7).

В исследовании AMPLIFY-Extension [8] с участием 2 486 больных ВТЭО сравнили 2 дозы аписабана (2,5 или 5 мг 2 раза в день) между собой и с плацебо. Длительность лечения составила 12 месяцев. Частота симптомного рецидива ВТЭО или ассоциированной с ВТЭО смерти составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% – в группе аписабана 2,5 мг (ОР 0,19 против плацебо; 95% ДИ 0,11–0,33) и 1,7% – в группе аписабана 5 мг (ОР 0,20 против плацебо; 95% ДИ 0,11–0,34). Таким образом, обе дозы аписабана подтвердили свою эффективность и продемонстрировали снижение риска рецидива ВТЭО или смерти, связанной с ВТЭО, на 81 и 80% (для дозы 2,5 и 5 мг соответственно) по сравнению с плацебо. Частота большого кровотечения составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% – в группе аписабана 2,5 мг и 0,1% – в группе аписабана 5 мг. Большое или клинически значимое малое кровотечение произошло соответственно у 2,7, 3,2 (ОР 1,20 против плацебо; 95% ДИ 0,69–2,10) и 4,3% (ОР 1,62 против плацебо; 95% ДИ 0,96–2,73) пациентов.

Данные, полученные во всех исследованиях, однородны и свидетельствуют о том, что по сравнению с плацебо ППОАК чрезвычайно эффективны и снижают риск рецидива ВТЭО и связанной с ВТЭО смерти на 80–92%, но при этом увеличивают риск больших или клинически значимых малых кровотечений. По этой причине терапию антикоагулянтами следует продлевать пациентам с высоким риском рецидива ВТЭО и низким риском кровотечения. Также в процессе лечения следует периодически переоценивать соотношение «риск/польза» и продолжать антикоагулянтную терапию до тех пор, пока риск рецидива ВТЭО преобладает над риском кровотечения.

Несмотря на высокую эффективность продленной антикоагулянтной терапии в отношении профилактики рецидивов ВТЭО,

обеспокоенность по поводу высокого риска кровотечений часто приводит к отказу от продолжения лечения более 6–12 месяцев. Возможности снижения риска кровотечений при продленном лечении ВТЭО связаны с использованием более низких доз антикоагулянтов и назначением аспирина вместо перорального антикоагулянта [9–12].

Так, результаты ранее выполненных исследований ASPIRE [11] и WARFASA [12] продемонстрировали приемлемую эффективность низких доз аспирина для продленного лечения больных ВТЭО. В обоих исследованиях, включивших суммарно 1 224 пациента, сравнили терапию аспирином в дозе 100 мг/сут и плацебо. Продолжительность лечения составила \geq 24 месяцев в WARFASA и 4 года в ASPIRE. Продленная терапия аспирином была ассоциирована с сокращением риска рецидива ВТЭО на 30–35% по сравнению с плацебо. Частота больших или клинически значимых малых кровотечений оказалась невысокой и составила 1,7% в ASPIRE и 1,0% в WARFASA. Несмотря на то что эффективность аспирина для вторичной профилактики ВТЭО ожидаемо оказалась в два раза ниже, чем ППОАК, однако и риск кровотечений на фоне приема аспирина был достаточно низким, что все же допускает назначение аспирина отдельным пациентам (например, при невозможности приема или наличии противопоказаний к ППОАК).

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования EINSTEIN CHOICE [13], в котором у больных ВТЭО, завершивших основной 6–12-месячный курс лечения антикоагулянтами, сравнили продленную терапию ривароксabanом (10 или 20 мг 1 раз в день) и аспирином 100 мг/сут. Это рандомизированное двойное-слепое исследование III фазы было спланировано для проверки гипотезы о том, что каждая доза ривароксабана превосходит аспирин в отношении первичной конечной точки эффективности. Вторичная цель исследования заключалась

в сравнении эффективности и безопасности двух доз ривароксабана между собой.

В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с объективно подтвержденным симптомным проксимальным ТГВ или ТЭЛА, завершивших основной 6–12-месячный курс лечения АВК или одним из ППОАК (дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном) и не прерывавших лечение более чем на 7 дней до момента рандомизации. Не включали пациентов с наличием противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии, потребностью в назначении антиагрегантов или терапевтических доз антикоагулянтов, клиренсом креатинина < 30 мл/мин и заболеваниями печени, ассоциированными с коагулопатией.

Пациентов рандомизировали в исследование в группы ривароксабана 20 мг, ривароксабана 10 мг и аспирина в соотношении 1:1:1 спустя как минимум 24 ч после приема последней дозы ППОАК или при значениях МНО $< 2,5$ (в случаях терапии АВК). Запланированная продолжительность приема лекарственного препарата исследования была 12 месяцев, однако пациенты, которые подверглись рандомизации после достижения необходимого количества первичных конечных точек эффективности, лечились в течение, по крайней мере, 6 месяцев.

Первичной конечной точкой эффективности была комбинация симптомных рецидивов ВТЭО и необъяснимой смерти, в качестве возможной причины которой нельзя было исключить ТЭЛА. Рецидивы ВТЭО включали фатальные и нефатальные эпизоды ТЭЛА и ТГВ. Другими конечными точками эффективности были инфаркт миокарда, ишемический инсульт, системные эмболии, венозный тромбоз другой локализации (кроме ТГВ нижних конечностей) и смерть от любой причины.

Первичной конечной точкой безопасности считали большое кровотечение. Другими

конечными точками безопасности были клинически значимое малое кровотечение, комбинация большого или клинически значимого малого кровотечения и малое кровотечение, которое привело к прерыванию приема препарата исследования более чем на 14 дней.

В период с марта 2014 г. по март 2016 г. в исследование отобрали 3 396 пациентов из 244 медицинских центров в 31 стране. После исключения пациентов, не получивших препарат исследования ($n = 31$), в анализ по намерению лечить (intention-to-treat) включили 3 365 больных. Исходные характеристики пациентов трех групп были сопоставимы (табл. 1).

События первичной конечной точки эффективности возникли у 17 из 1 107 пациентов (1,5%) в группе ривароксабана 20 мг, у 13 из 1 127 пациентов (1,2%) в группе ривароксабана 10 мг и у 50 из 1 131 пациента (4,4%) в группе аспирина. Частота фатальных рецидивов ВТЭО составила соответственно 0,2, 0 и 0,2% (табл. 2). Обе дозы ривароксабана значительно превосходили аспирин по эффективности и снижали риск рецидива ВТЭО на 66 и 74% (ОР 0,34 для 20 мг ривароксабана против аспирина (95% ДИ 0,20–0,59); ОР 0,26 для 10 мг ривароксабана против аспирина (95% ДИ 0,14–0,47); $p < 0,001$ для обоих сравнений). При сравнении между собой двух доз ривароксабана ОР составил 1,34 для ривароксабана 20 мг против 10 мг (95% ДИ 0,65–2,75; $p = 0,42$). Похожие результаты были получены и для других конечных точек эффективности (табл. 2).

В группе аспирина частота рецидивов ВТЭО была 3,6% у пациентов со спровоцированным эпизодом ВТЭО (т.е. связанным с воздействием известного фактора риска, такого как оперативное вмешательство, травма или госпитализация) и 5,6% у пациентов с неспровоцированным (идиопатическим) эпизодом ВТЭО (табл. 3). Частота рецидивов ВТЭО у больных со спровоцированным или неспровоцированным эпизодом была ниже в группе ривароксабана 20 мг

ТАБЛИЦА 1. Исходные характеристики пациентов
TABLE 1. Baseline patient characteristics

ПОКАЗАТЕЛЬ	РИВАРОКСАБАН		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131
	20 МГ N = 1 107	10 МГ N = 1 127	
Мужской пол, n (%)	602 (54,4)	620 (55)	643 (56,9)
Возраст, годы: M ± SD Me (25–75%)	57,9 ± 14,7 59 (48–69)	58,8 ± 14,7 60 (48–69)	58,8 ± 14,7 60 (48–69)
Масса тела (кг), n (%): <70 70–90 >90	276 (24,9) 471 (42,5) 360 (32,5)	283 (25,1) 480 (42,6) 364 (32,3)	277 (24,5) 508 (44,9) 346 (30,6)
Индекс массы тела (кг/м ²), n (%): <30 ≥30	712 (64,3) 394 (35,6)	751 (66,6) 376 (33,4)	756 (66,8) 375 (33,2)
Клиренс креатинина (мл/мин), n (%): <30 30–50 50–80 ≥80	1 (0,1) 40 (3,6) 279 (25,2) 787 (71,1)	2 (0,2) 49 (4,3) 302 (26,8) 774 (68,7)	1 (0,1) 63 (5,6) 277 (24,5) 790 (69,8)
Диагноз, n (%): Изолированный ТГВ Изолированная ТЭЛА ТГВ + ТЭЛА Бессимптомный или неподтвержденный эпизод ВТЭО	565 (51) 381 (34,4) 155 (14) 6 (0,5)	565 (50,1) 381 (33,8) 179 (15,9) 2 (0,2)	577 (51) 366 (32,4) 181 (16) 7 (0,6)
Классификация эпизода ВТЭО, n (%): Спровоцированный Неспровоцированный	666 (60,2) 441 (39,8)	647 (57,4) 480 (42,6)	663 (58,6) 468 (41,4)
Известная тромбофилия, n (%)	79 (7,1)	74 (6,6)	70 (6,2)
Эпизод ВТЭО в анамнезе, n (%)	198 (17,9)	197 (17,5)	194 (17,2)
Активное злокачественное новообразование, n (%)	25 (2,3)	27 (2,4)	37 (3,3)
Продолжительность лечения (дни), Me (25–75%)	349 (189–362)	353 (190–362)	350 (186–362)
Продолжительность лечения (мес. 0), n (%): 6 9–11 12	206 (18,6) 229 (20,7) 672 (60,7)	209 (18,5) 240 (21,3) 678 (60,2)	212 (18,7) 238 (21) 681 (60,2)

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения.

(1,4 и 1,8% соответственно) и 10 мг (0,9 и 1,5% соответственно), чем в группе аспирина.

Большое кровотечение произошло у 6 пациентов (0,5%) в группе ривароксабана 20 мг, у 5 пациентов (0,4%) в группе ривароксабана

10 мг и у 3 пациентов (0,3%) в группе аспирина (табл. 4). Клинически значимое малое кровотечение возникло у 30 пациентов (2,7%) в группе ривароксабана 20 мг, у 22 пациентов (2,0%) в группе ривароксабана 10 мг и у 20 пациентов

ТАБЛИЦА 2. Эффективность продленного лечения
TABLE 2. The efficacy of extended treatment

ИСХОД	РИВАРОКСАБАН		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131	РИВА 20 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ) *	РИВА 10 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ) *	РИВА 20 МГ ПРОТИВ 10 МГ	
	20 МГ N = 1 107	10 МГ N = 1 127				ОР (95% ДИ)	P
Первичная конечная точка эффективности							
Рецидив ВТЭО, n (%):	17 (1,5)	13 (1,2)	50 (4,4)	0,34 (0,20–0,59)	0,26 (0,14–0,47)	1,34 (0,65–2,75)	0,42
ТГВ	9 (0,8)	7 (0,6)	29 (2,6)				
ТЭЛА	6 (0,5)	5 (0,4)	19 (1,7)				
ТГВ + ТЭЛА	0	1 (0,1)	0				
Фатальный эпизод ВТЭО	2 (0,2)	0	2 (0,2)				
Другие конечные точки эффективности							
Первичная конечная точка, ИМ, инсульт или СЭ, n (%):	19 (1,7)	18 (1,6)	56 (5,0)	0,34 (0,20–0,57)	0,32 (0,19–0,54)	1,08 (0,57–2,06)	0,80
ИМ	1 (0,1)	0	4 (0,4)				
Инсульт	2 (0,2)	4 (0,4)	2 (0,2)				
СЭ	0	1 (0,1)	1 (0,1)				
Смерть от любых причин, n (%)	8 (0,7)	2 (0,2)	7 (0,6)				
Первичная конечная точка или смерть от любых причин, n (%)	23 (2,1)	15 (1,3)	55 (4,9)	0,42 (0,26–0,68)	0,27 (0,15–0,47)	1,57 (0,82–3,00)	0,18
Первичная конечная точка или эпизод ВТЭО другой локализации, n (%)	20 (1,8)	16 (1,4)	57 (5,0)	0,35 (0,21–0,58)	0,28 (0,16–0,48)	1,28 (0,66–2,46)	0,81
Первичная конечная точка, ИМ, инсульт, СЭ или эпизод ВТЭО другой локализации, n (%)	22 (2,0)	21 (1,9)	63 (5,6)	0,35 (0,22–0,57)	0,33 (0,20–0,54)	1,07 (0,59–1,95)	0,81

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения; ИМ – инфаркт миокарда; СЭ – системные эмболии; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

* $p < 0,001$ для всех сравнений каждой дозы ривароксабана (20 и 10 мг) с аспирином.

(1,8%) в группе аспирина. Подобные результаты были получены и для комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения. Малое кровотечение, которое привело к прерыванию приема препарата исследования более чем на 14 дней, случилось у 17 пациентов (1,5%) в группе ривароксабана 20 мг, у 12 пациентов (1,1%) в группе ривароксабана 10 мг и у 12 пациентов (1,1%) в группе аспирина.

Инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия возникли у 3 пациентов (0,3%)

в группе ривароксабана 20 мг, у 5 пациентов (0,4%) в группе ривароксабана 10 мг и у 7 пациентов (0,6%) в группе аспирина (табл. 2). Частота смертельных исходов от любой причины составила 0,7, 0,2 и 0,6% соответственно. В течение 30 дней после окончания приема препарата исследования симптомные рецидивы ВТЭО произошли у 2 пациентов (0,2%) в группе ривароксабана 20 мг, у 4 пациентов (0,4%) в группе ривароксабана 10 мг и у 6 пациентов (0,6%) в группе аспирина.

ТАБЛИЦА 3. Эффективность и безопасность продленного лечения в зависимости от характеристик эпизода ВТЭО и продолжительности антикоагулянтной терапии до рандомизации
TABLE 3. The safety and efficacy of extended treatment depending on the characteristics of the thromboembolic event and duration of anticoagulant therapy prior to randomization

ПОКАЗАТЕЛЬ	РИВАРОКСАБАН 20 МГ N = 1 107		РИВАРОКСАБАН 10 МГ N = 1 127		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131	
	РЕЦИДИВ ВТЭО	БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ	РЕЦИДИВ ВТЭО	БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ	РЕЦИДИВ ВТЭО	БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ
Классификация эпизода ВТЭО, п/Н (%): Спровоцированный Неспровоцированный	9/666 (1,4) 8/441 (1,8)	2/666 (0,3) 4/441 (0,9)	6/647 (0,9) 7/480 (1,5)	3/647 (0,5) 2/480 (0,4)	24/663 (3,6) 26/468 (5,6)	2/663 (0,3) 1/468 (0,2)
Эпизод ВТЭО в анамнезе, п/Н (%): Да Нет	3/198 (1,5) 14/909 (1,5)	2/198 (1,0) 4/909 (0,4)	2/197 (1,0) 11/930 (1,2)	0/197 5/930 (0,5)	17/194 (8,8) 33/937 (3,5)	1/194 (0,5) 2/937 (0,2)
Продолжительность антикоагуляции до рандомизации (мес.), п/Н (%): <9 ≥9	12/774 (1,6) 5/333 (1,5)	3/774 (0,4) 3/333 (0,9)	7/782 (0,9) 6/345 (1,7)	3/782 (0,4) 2/345 (0,6)	35/793 (4,4) 15/338 (4,4)	3/793 (0,4) 0/338

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения.

Таким образом, результаты исследования EINSTEIN CHOICE указывают на то, что у больных ВТЭО продленная терапия ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз в день) существенно превосходит по эффективности низкие (100 мг/сут) дозы аспирина и снижает риск рецидивов ВТЭО на 74 и 66% без значимого увеличения риска кровотечения.

Клинические стратегии продления антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО до сих пор окончательно не определены. Ранее упомянутые нами исследования показали, что по сравнению с плацебо терапия аспирином в дозе 100 мг/сут снижала риск рецидива ВТЭО на 32% [11–12], тогда как лечение ривароксабаном в дозе 20 мг – на 82% [7]. В исследовании EINSTEIN CHOICE ривароксабан сравнивали не с плацебо, а с аспирином, относительно которого снижение риска рецидива ВТЭО у получавших ривароксабан тоже было существенным и составило приблизительно 70%. При этом, в отличие от EINSTEIN-Extension, риск большого

и клинически значимого малого кровотечения в группах ривароксабана 10 и 20 мг в EINSTEIN CHOICE оказался низким и был сопоставим с таковым аспирина. Исследование EINSTEIN CHOICE также показало, что количество пациентов, которых необходимо пролечить ривароксабаном вместо аспирина в течение максимум 12 месяцев для предотвращения одного фатального или нефатального рецидива ВТЭО без увеличения риска кровотечения, составляет 30 для дозы 10 мг и 33 – для дозы 20 мг. Нужно отметить, что профилактика рецидива ВТЭО особенно важна у больных ТЭЛА, поскольку частота смерти от всех причин в течение первых 30 дней у них, по крайней мере, вдвое выше, чем у пациентов с ТГВ [14].

Исследование EINSTEIN CHOICE имеет несколько ограничений. Во-первых, пациентов, которым требовалось продленное лечение терапевтическими дозами антикоагулянтов, в исследование не включали. Поэтому остается неясным, насколько эффективно продленное

ТАБЛИЦА 4. Безопасность продленного лечения
TABLE 4. The safety of extended treatment

ИСХОД	РИВАРОКСАБАН		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131	РИВА 20 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ)	РИВА 10 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ)	РИВА 20 МГ ПРОТИВ 10 МГ ОР (95% ДИ)
	20 МГ N = 1 107	10 МГ N = 1 127				
Первичная конечная точка безопасности						
Большое кровотечение, п (%):	6 (0,5)	5 (0,4)	3 (0,3)	2,01	1,64	1,23
Фатальное	1 (0,1)	0	1 (0,1)	(0,50–8,04)	(0,39–6,84)	(0,37–4,03)
Нефатальное в критическую зону	4 (0,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	p = 0,32	p = 0,50	p = 0,74
Нефатальное, не в критическую зону, но со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или трансфузией ≥ 2 доз крови	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)			
Другие конечные точки безопасности						
Большое или клинически значимое малое кровотечение, п (%)	36 (3,3)	27 (2,4)	23 (2,0)	1,59 (0,94–2,69) p = 0,08	1,16 (0,67–2,03) p = 0,60	1,37 (0,83–2,26) p = 0,21
Клинически значимое малое кровотечение, п (%)	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)	1,53 (0,87–2,69) p = 0,14	1,09 (0,59–2,00) p = 0,78	1,40 (0,81–2,43) p = 0,23
Малое кровотечение, п (%)	160 (14,5)	133 (11,8)	122 (10,8)	-	-	-
Малое кровотечение, которое привело к прекращению приема препарата исследования более чем на 14 дней, п (%)	17 (1,5)	12 (1,1)	12 (1,1)	1,44 (0,69–3,02) p = 0,33	0,99 (0,44–2,20) p = 0,96	1,46 (0,70–3,06) p = 0,31

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

лечение ривароксабаном в дозе 10 мг для предупреждения рецидива ВТЭО у этих пациентов. Во-вторых, как и в EINSTEIN-Extension, в этом исследовании длительность продленного лечения не превышала 12 месяцев. Следовательно, для определения целесообразности, эффективности и безопасности более длительного лечения необходимы дополнительные исследования. В-третьих, исследование имело недостаточную статистическую мощность, чтобы подтвердить гипотезу о том, что эффективность ривароксабана в дозе 10 мг не уступает таковой в дозе 20 мг.

Таким образом, исследование EINSTEIN CHOICE показало, что продленное лечение ривароксабаном как в лечебной (20 мг), так

и в профилактической (10 мг) дозе значительно эффективнее аспирина (100 мг/сут) в отношении профилактики рецидивов ВТЭО при сопоставимом с аспирином риске большого кровотечения. Полученные данные серьезно нивелируют ценность результатов более ранних исследований с аспирином ASPIRE и WARFASA и определяют выбор ППОАК (в частности, ривароксабана), а не аспирина для продленного лечения у большинства пациентов с эпизодом ВТЭО. При этом использование аспирина все-таки возможно в качестве альтернативы ППОАК у отдельных пациентов, которые по разным причинам не могут или не хотят принимать ППОАК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585–593.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 657–660.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. *Флебология.* 2015; 4 (2): 3–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology.* 2015; 4 (2): 3–52.] (In Russ).
4. Douketis J.D., Kearon C., Bates S. et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998; 279: 458–462.
5. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012; 379: 1835–1846.
6. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709–718.
7. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
8. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699–708.
9. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425–1434.
10. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 631–639.
11. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979–1987.
12. Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 959–1967.
13. Weitz J.I., Lensing A.W. A., Prins M.H. et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1211–1222.
14. Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D. et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 425–430.

Поступила/Received 22.10.2018

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-46-53>

АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ТРОМБОЗОВ

А.В. Марковский,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А

Информация об авторах

Марковский Александр Викторович – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия; тел.: + 7 (3022) 35-34-78; e-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь уровня гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы с носительством отдельных SNP (single nucleotide polymorphism) генов системы фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы. Методы и результаты. Обследовано 182 пациентки в Забайкалье, страдающих пролиферативными заболеваниями молочной железы. В группу контроля вошли 144 женщины, не имеющие онкологических заболеваний. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови и супернатанте гомогената ткани молочной железы оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Генотипирование для выявления полиморфизма MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTRA2756G и MTRRA66G проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. В ходе молекулярно-генетического тестирования у больных с пролиферативными заболеваниями молочной железы было установлено: 1) отсутствие явной ассоциации носительства генетического полиморфизма MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTRA2756G и MTRRA66G с концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови, однако при этом зарегистрирована сравнительная гипергомоцистеинемия, и в меньшей степени у пациенток с доброкачественными образованиями молочной железы; 2) наиболее высокое содержание гомоцистеина в крови у больных раком молочной железы, генотип которых характеризовался сочетаниями полиморфных аллелей MTR2756G x MTRR66G; 3) аллель MTR2756A и генотип MTHFR1298AC, особенно их комбинация MTHFR1298ACxMTR2756A, повышают риск развития доброкачественных образований молочной железы; 4) влияние рискованных аллелей MTR2756G и MTRR66G на концентрацию гомоцистеина в опухолевой ткани молочной железы. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об определенном вкладе изученных полиморфизмов, особенно их аддитивного эффекта, как в развитие пролиферативных заболеваний молочной железы, так и в возможное потенцирование протромботических эффектов у данных больных на фоне опухолевой прогрессии и нарушений метаболизма гомоцистеина.

Ключевые слова: пролиферативные заболевания молочной железы, генетический полиморфизм, концентрация гомоцистеина, тромбоз

Для цитирования: Марковский А.В. Аддитивный эффект полиморфизма генов белков фолатного обмена и уровень гомоцистеина у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы как потенциальный фактор риска тромбозов. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 46-53. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-46-53>

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

ADDITIVE EFFECT OF GENES POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE PROTEINS AND HOMOCYSTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DISEASES OF THE BREAST AS A POTENTIAL FACTOR OF THE RISK OF THROMBOSES

Aleksandr V. Markovsky

Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 39A Gorkogo Str., Chita, 672000

Author credentials

Markovsky Aleksandr Viktorovich, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Molecular Medicine Research Institute of Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia; Tel. (3022) 35-34-78 e-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Abstract

Aim. The aim of study was to examine the relationship between serum and mammary gland homocysteine levels with the carrier of separate SNP (single nucleotide polymorphism) genes of the folate metabolism system in patients with proliferative diseases and breast cancer. **Methods and results.** The study included 182 patients with proliferative diseases of the mammary gland in Transbaikalia. The control group included 144 women who did not have oncological diseases. The serum homocysteine level and the supernatant of the mammary tissue homogenate were evaluated by high performance liquid chromatography. Genotyping for the detection of polymorphism MTHFR677T, MTHFR1298C, MTR2756G, MTRRA66G was carried out by polymerase chain reaction with the detection of the amplification product in real time. In the course of molecular genetic testing in patients with proliferative diseases of the mammary gland, there was found: 1) the absence of an explicit association of the carriage of genetic polymorphism MTHFR677T, MTHFR1298C, MTR2756G and MTRRA66G with serum homocysteine concentration, however, comparative hyperhomocysteinemia and, to a lesser extent, in women with the benign breast diseases; 2) the highest homocysteine content in the blood in patients with breast cancer whose genotype was characterized by combinations of polymorphic alleles MTR2756GxMTRR66G; 3) that the MTR2756A allele and genotype MTHFR1298AC, especially their combination of MTHFR1298ACxMTR2756A, increase the risk of developing benign breast formations; 4) the effect of the risk alleles MTR2756G and MTRR66G on the concentration of homocystein in the tumor tissue of the mammary gland. **Conclusion.** These patterns indicate a certain contribution of the polymorphisms studied, especially their additive effect, both in the development of proliferative diseases of the mammary gland and in the possible potentiation of prothrombotic effects in these patients against the background of tumor progression and homocysteine metabolism disorders.

Keywords: proliferative disease of the breast, genetic polymorphism, homocysteine concentration, thrombosis

For citing: Markovsky A.V. Additive effect of genes polymorphism of folate cycle proteins and homocysteinlevel in patients with proliferative diseases of the breast as a potential factor of the risk of thrombosis. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 46-53. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-47-53>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Тромбозы являются актуальной проблемой современной медицины, особенно у онкологических больных, где частота развития фатальных тромботических осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен, намного выше, чем у пациентов с другими заболеваниями. Известно, что злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений, которые на их фоне часто протекают бессимптомно, а также связаны с плохим прогнозом, и второй ведущей причиной смерти у онкологических больных [1]. Однако не у всех раковых пациентов развиваются тромботические осложнения, заболеваемость которыми у больных раком варьирует от 0,5 до 20%, что, вероятно, находится в зависимости от дополнительных факторов, например генетически обусловленной повышенной склонности организма к тромбообразованию, встречающейся,

по утверждению некоторых ученых, в 73% случаев идиопатического венозного тромбоза [2].

Среди генетических факторов особое внимание заслуживают полиморфизмы генов метаболизма фолатов, которые приводят к снижению каталитической активности метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтаза-редуктазы (MTRR) или метионин-синтазы (MTR), оказывая существенное влияние на развитие гипергомоцистеинемии (ГГЦ) – одного из ключевых факторов риска как венозных, так и артериальных тромбозов. Гомоцистеин (ГЦ) обладает способностью активировать тромбоциты, факторы свертывания, снижать активность противосвертывающей системы, ингибировать фибринолиз, вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток, дисфункцию эндотелия и усиление роста его клеток [3].

Гены белков фолатного цикла характеризуются наличием большого количества точковых

полиморфизмов и высокой их распространенностью среди населения, сравнимой с числом впервые в жизни установленных диагнозов рака молочной железы (РМЖ) в России (69 095 случаев на 2016 г.), что может обуславливать высокую опасность возникновения данного заболевания в различных популяциях [4]. Актуальна эта проблема и для Забайкальского края, где рак молочной железы также является ведущей локализацией среди злокачественных опухолей у женщин, а процент не имеющих «рисковых» аллелей полиморфизма генов системы метаболизма фолатов очень низкий (2,1%). Стоит отметить и высокую частоту носительства сразу нескольких полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма, т.е. наследственную предрасположенность полигенного характера, составляющую 81,4% для Забайкальской популяции [5]. Все это может существенно повышать риск развития тромботических осложнений у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ). Так, по некоторым данным [6] сообщается, что у больных с РМЖ в 3–4 раза чаще встречаются венозные тромбозы (ВТ), особенно на фоне химиотерапии, увеличивающей до 10 раз данный риск, в сравнении с пациентами того же возраста без рака.

Однако на сегодняшний день недостаточно данных о частоте генетических форм тромбофилии, ассоциированных с ГПЦ, а также их прогностической значимости как ранних молекулярных маркеров тромбоза у онкологических больных, и в частности при РМЖ, уверенно занимающем в структуре онкологической заболеваемости женского населения первое место. Понимание наследственных причин возникновения ВТ позволит дифференцированно подходить к вопросам профилактики возникновения и рецидива венозных тромбоэмболических осложнений, что является наиболее эффективным способом снижения заболеваемости и смертности от данной патологии у людей со злокачественными опухолями.

ЦЕЛЬ

Изучить ассоциацию носительства полиморфизма генов белков фолатного цикла с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы в Забайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 больных с доброкачественными опухолями молочной железы (ДОМЖ) – фиброаденомой, фиброзно-кистозной мастопатией и 122 пациентки с раком молочной железы в возрасте $56 \pm 10,0$ лет, причем в 62,3% случаев с отягощенным тромботическим анамнезом, проходившие обследование и лечение в хирургическом отделении опухолей молочной железы ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер». Диагноз подтвержден гистологически. Контрольную группу (КГ) составили 142 здоровые женщины Забайкальского края в возрасте $40,2 \pm 9,5$ лет, считающие себя относительно здоровыми на момент исследования (без острых или обострения хронических заболеваний, в том числе онкологической патологии). Все участницы исследования подписывали информированное согласие.

Определение общего гомоцистеина осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, при этом в сыворотке крови – по методу А.А. Zhloba, E.L. Blashko [7], а в супернатанте гомогената ткани – по методу Rajmakers et al. [8] с небольшими модификациями. В качестве материала исследования служили образцы опухолевой ткани молочной железы, полученные во время операции, а также секционный материал 16 образцов неизменной ткани молочной железы здоровых женщин, погибших в результате несчастного случая или не от онкологических заболеваний (Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Краевое патологоанатомическое

бюро, г. Чита). Для подготовки гомогената опухолевых тканей использовали гомогенизатор TissueLyser LT (TissueLyser II, Qiagen, Германия). Полученный результат в сыворотки выражали в мкмоль/л, а в тканях – нмоль/мг ткани.

Экстракцию ДНК из лейкоцитов цельной периферической крови проводили посредством комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Генотипирование для выявления полиморфизма *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия)) с использованием набора «Генетика Метаболизма Фолатов» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0, Statistica 6.0 и онлайн-калькулятора http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 . Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов (OR). Межгенные взаимодействия анализировали при помощи программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction <http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org>). Посредством сравнительного анализа парных комбинаций генотипов между группами и расчета OR оценивалось накопление определенных сочетаний среди исследуемых клинических групп. При проведении описательной статистики вычисляли медиану и процентиля (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна – Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью

корреляционного анализа Спирмена (rs). Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования полиморфизма генов белков фолатного цикла обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди – Вайнберга. В сравнении с контрольной группой, у больных РМЖ частоты генотипов и аллелей исследуемых генов не отличались, а у пациенток с ДОМЖ, напротив, имели отчетливые различия по генотипу *MTHFR*1298AC ($p = 0,0162$) и аллелю *MTR*2756A ($p < 0,05$). Причем относительная вероятность выявления генотипа *MTHFR*1298AC у больных данной группы возростала в 2,4 раза [CI 95%: 1,29–4,45], а относительный риск развития ДОМЖ у носителей *MTHFR*1298AC был больше в 1,8 раза [CI 95%: 1,19–2,80] в сравнении с контролем. Относительная вероятность выявления аллеля *MTR*2756A у больных в сравнении со здоровыми была выше в 1,9 раза [CI 95%: 0,99–3,49], а риск развития ДОМЖ *MTR*2756A составил 1,2 раза [CI 95%: 1,02–1,34]. Таким образом, носительство генотипа *MTHFR*1298AC и аллеля *MTR*2756A, вероятно, создает неблагоприятный генетический фон и может являться существенным предикторным фактором в отношении развития ДОМЖ. Стоит отметить, что частота носительства данных полиморфизмов (*MTHFR*1298AC (54,2%) и *MTR*2756A (88,3%)) превышала общепопуляционные показатели [9].

Уровень сывороточного гомоцистеина у обследованных нами пациенток с ДОМЖ и с РМЖ достоверно отличался как в сравнении с контрольной группой, так и между собой (табл. 1). Сравнительная гипергомоцистеинемия в нашем исследовании определялась в 40% случаев при РМЖ и в 24% при ДОМЖ. При этом важно отметить, что нормальным уровнем ГЦ для женщин репродуктивного возраста считается 4,5–7,9 мкмоль/л [10], а достоверное увеличение риска артериальных и венозных

ТАБЛИЦА 1. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови исследуемых групп, Ме [P25-P75]

TABLE 1. Serum homocysteine level in the studied groups, Me [P25-P75]

ГРУППЫ	КГ (N = 142)	ДОМЖ (N = 60)	РМЖ (N = 122)
Гомоцистеин (мкмоль/л)	8,0 [7,3–9,1]	8,7 [7,7–9,9]*	9,6 [8,6–10,8]**§

(U-тест). * $p < 0,02$. – ** $p < 0,00002$ при сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых. – § $p < 0,005$ при сравнении между клиническими подгруппами.

тромбозов отмечается уже при уровне ГЦ выше 10 мкмоль/л, т.е. формально в пределах так называемых нормальных значений [11].

При изучении содержания сывороточного ГЦ в зависимости от носительства отдельных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла внутри исследуемых групп достоверной ассоциации не выявлено. Однако различия между группами больных ПЗМЖ, носителей изучаемых генотипов, и контролем были. Так, среди пациенток с ДОМЖ у носителей генотипа *MTHFR1298AA* и *MTRR66GG* выявлен более высокий уровень ГЦ ($p < 0,05$), превышающий на 10 и 14% соответственно данный показатель в сравнении с контролем. У больных РМЖ наблюдается аналогичная ситуация среди носителей как нормального гомозиготного генотипа *MTHFR677CC*, *MTHFR1298AA*, *MTR2756AA* и *MTRR66AA*, так и рискованного – *MTRR66GG* и *MTHFR677TT*, с наибольшей концентрацией ГЦ у обладателей последнего (28%), в остальных случаях он варьировал от 12,6 до 22% (табл. 2).

Также и в клинических подгруппах при сравнении концентрации сывороточного ГЦ у носителей одноименных аллелей одного полиморфизма выявлено достоверное различие в случае с полиморфизмом *MTHFR677T*, где

у лиц больных РМЖ, гомозиготных по рискованному аллелю, уровень ГЦ превышал на 17,7%, а по дикому аллелю – на 10,5% в сравнении с соответствующим аллелем у пациенток с ДОМЖ. Стоит отметить, что данная мутация, С677Т гена *MTHFR*, является самой распространенной в популяции генетической предпосылкой ГЦ, а роль генотипа *MTHFR677TT* в качестве фактора риска развития ВТ подтверждена во многих исследованиях [12–14].

Также нами была предпринята попытка разделить пациентов на носителей наиболее благоприятных и неблагоприятных аллелей, влияющих на уровень ГЦ. При этом у больных РМЖ было выявлено мультигенное наследование аллелей в виде двухлокусной комбинации *MTR2756G* х *MTRR66G* и четырехлокусных моделей *MTHFR677T* х *MTHFR1298C* х *MTR2756A* х *MTRR66A* и *MTHFR677T* х *MTHFR1298A* х *MTR2756G* х *MTRR66A*, ассоциированных с максимальным увеличением уровня сывороточного ГЦ (10,0 [9,0; 12,9] мкмоль/л ($p < 0,05$)) среди всех исследуемых групп. Полученные нами результаты согласуются с данными последних лет о том, что именно определенные сочетания протромботических вариантов в геноме человека могут иметь решающее значение в развитии ВТ, что можно проследить в следующих работах: 1) Z. Yates и M. Lucock, где описана комбинация генов *MTR* х *MTRR* [15]; 2) S.M. Naushad с соавт., представившими сочетание генотипов *MTRR66GG* х *MTR2756AG* в южной индийской когорте [16]; 3) D.L. Harmon с соавт., описавшими совместное носительство аллелей *MTHFR677T* х *MTR2756A* [17].

В дополнение к изучению содержания сывороточного ГЦ у больных ПЗМЖ было проведено его определение и в опухолевой ткани МЖ, где по сравнению с контролем у больных РМЖ значимых различий не выявлено, а в группе с ДОМЖ отмечено его двукратное повышение ($p < 0,05$). Анализ взаимосвязи изучаемых полиморфизмов генов фолатного обмена

ТАБЛИЦА 2. Содержание гомоцистеина в сыворотке у носителей различных генотипов изучаемого полиморфизма, больных ПЗМЖ и здоровых (Me [P25; P75])
TABLE 2. Serum homocysteine level in different genotype carriers of the studied polymorphisms, patients with proliferative breast diseases and healthy subjects (Me [P25; P75])

ПОЛИМОРФИЗМ	ГЕНОТИПЫ	КГ (N = 142)	ДОМЖ (N = 60)	РМЖ (N = 122)
		ГОМОЦИСТЕИН, МКМОЛЬ/Л		
MTHFR 677C > T	CC	8,3 [7,5; 9,3]	8,5 [7,6; 9,3]	9,5 [8,6; 10,6] **
	TT	7,5 [6,3; 8,7]	7,9 [7,8; 8,8]	9,6 [8,9; 10,0] *
MTHFR 1298A > C	AA	8,0 [7,2; 8,9]	8,8 [8,0; 11,4] **	9,5 [8,6; 10,7] ***
	CC	8,5 [6,8; 11,0]	8,1 [6,0; 10,5]	9,7 [8,4; 21,6]
MTR 2756A > G	AA	8,3 [7,3; 9,2]	8,8 [7,7; 10,8]	9,4 [8,4; 10,4] *
	GG	8,7 [5,7; 15,9]	-	9,3 [8,7; 9,9]
MTRR 66A > G	AA	7,7 [6,8; 8,9]	8,7 [7,2; 9,8]	9,4 [8,5; 10,6] **
	GG	8,7 [7,4; 9,7]	9,9 [9,1; 13,2] **	9,8 [8,7; 12,7] *

(U-тест). * p<0,05. - ** p<0,001. - *** p<0,0001 – достоверность различий между группами больных ПЗМЖ, носителей изучаемых генотипов и группой здоровых исследуемых.

с концентрацией ГЦ в опухолевой ткани МЖ выявил ассоциацию MTR2756G аллеля у больных РМЖ с повышением (на 52% (p<0,05)), а у пациенток с ДОМЖ и аллелем MTRR66G, напротив, со снижением ГЦ (в 3,2 раза (p<0,05)) (табл. 3).

При сравнении концентрации ГЦ опухолевой ткани в двух клинических подгруппах относительно носительства одноименных аллелей одного полиморфизма генов белков фолатного цикла у больных РМЖ отмечены более низкие значения концентрации ГЦ, причем у носителей аллеля MTR2756A в 2 раза, MTHFR1298A в 2,9 раза, а у MTRR66A в 4,8 раза по сравнению с уровнем данного показателя у пациенток с ДОМЖ (p<0,05).

Изучение корреляционных взаимосвязей между значениями ГЦ в сыворотке крови и опухолевой ткани молочной железы у больных

ПЗМЖ и в группе контроля не выявило достоверных различий, так же как и зависимости от отягощенности патологией сердечно-сосудистой системы. Возможно, это обусловлено влиянием неопластического процесса, который

ТАБЛИЦА 3. Содержание гомоцистеина в ткани молочной железы исследуемых групп, Me [P25-P75]
TABLE 3. Breast tissue homocysteine level in the studied groups, Me [P25-P75]

ГРУППЫ	КГ (N = 16)	ДОМЖ (N = 60)	РМЖ (N = 122)
Гомоцистеин (нмоль/мг)	5,7 [3,4; 7,7]	11,9 [6,0; 23,0]*	6,0 [3,9; 12,9]§

(U-тест). * p < 0,05 при сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых. - § p < 0,05 при сравнении между клиническими подгруппами.

может вызывать нарушение метаболизма гомоцистеина вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме.

Таким образом, носительство определенных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла, и в большей степени их аддитивный эффект, играет значимую роль в нарушении метаболизма гомоцистеина, что в конечном счете может быть фактором повышенного риска в отношении развития как пролиферативных заболеваний молочной железы, так и тромботических осложнений. Оценка данных факторов, особенно у больных РМЖ, где показан наиболее высокий уровень ГЦ, представляет практический интерес в каждом конкретном случае онкозаболевания и может быть использована для выделения особых групп риска по частоте развития тромбозов. Однако необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день вопрос о роли ГЦ в развитии как ПЗМЖ, так и тромботических осложнений у больных с данной патологией является малоизученным, особенно в отечественной литературе. При этом большинство авторов считают, что протромботический потенциал ГЦ реализуется только при наличии других наследственных и/или приобретенных факторов риска [18, 19], а генетические изменения, наблюдаемые при раке и доброкачественных образованиях молочной железы, в целом схожи, чего в нашем исследовании не наблюдается.

ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование не выявило явной ассоциации отдельных полиморфных локусов С677Т и А1298С в гене *MTHFR*, А66G в гене *MTRR*, А2756G в гене *MTR* с уровнем гомоцистеина в крови у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы. Однако у пациентов, генотип которых характеризовался сочетаниями полиморфных аллелей *MTR2756G* х *MTRR66G*, а также *MTHFR677T* х *MTHFR1298C* х *MTR2756A* х *MTRR66A* и *MTHFR677T* х *MTHFR1298A* х *MTR2756G* х *MTRR66A*, отмечался более высокий уровень гомоцистеина в крови, в частности у больных раком молочной железы. Несмотря на то что выделенные в данной работе генетические полиморфные кандидаты не являются абсолютно детерминирующими, а лишь способствуют формированию неблагоприятного генетического и «метаболического» фона для ГЦ, который усугубляется опухолевым ростом, весьма вероятно, что совокупное носительство найденных нами SNP-комплексов предиктивных аллелей в различных сочетаниях влияет на развитие и прогноз тромботических осложнений при ПЗМЖ. Вопрос «Будут ли они значимы как этиологический фактор?» требует дальнейшего изучения, но эти знания помогут изменить сущность патофизиологического понимания проблемы, что в дальнейшем может отразиться на лечении и профилактике сосудистой патологии.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brose K.M.J., Lee A.Y.Y. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol.* 2008; 15(Suppl 1): 58–67. PMC2216419.
2. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2012; 9(7): e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
3. Ouyang S., Li Y., Liu Z. et al. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. *Gene.* 2013; 515(2): 308–12. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.070.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. 250 с. ISBN 978-5-85502-234-6. / Malignant tumors in Russia in

- 2016 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: FSU P.A. Herzen MNIIOI, branch of FSBU P.A. Herzen FMIZ Health care of Russia, 2018. 250 p. ISBN 978-5-85502-234-6.
5. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(2): 50–55. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55. / Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum markers of folate metabolism deficiency in patients with proliferative breast disease and breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(2): 50–55. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55.
 6. Khan U.T., Walker A.J., Baig S. et al. Venous thromboembolism and mortality in breast cancer: cohort study with systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 747. doi: 10.1186/s12885-017-3719-1.
 7. Zhloba A.A., Blashko E.L. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004; 800(1-2): 275–280. PMID: 14698266.
 8. Raijmakers M.T.M., Steegers E.A.P., Peters W.H.M. Glutathione S-transferases and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues. *Human Reproduction*. 2001; 16(11): 2445–2450. PMID: 11679536.
 9. Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака легкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(4): 203–208. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208. / Shilova A.N., Shkoda O.S., Lomivorotov V.V. et al. Association of the folate metabolism genes with the risk for lung, prostate, breast and uterine cancer. *Russian Cancer Journal*. 2017; 22(4): 203–208. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208.
 10. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2002; 1: 65–71. / Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I., Kotovshchikova E.F. Hyperhomocysteinemia as independent risk factor of blood vessels lesion and thrombosing. *Pathology of circulation and heart surgery*. 2002; 1: 65–71.
 11. Foy P., Moll S. Thrombophilia: 2009 Update. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2009; 11(2): 114–128. https://doi.org/10.1007/s11936-009-0012-x.
 12. Pasta L., Pasta F., D'Amico M. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Splanchnic Vein Thrombosis: Analysis of Individual Patient Data From Three Prospective Studies. *J Clin Exp Hepatol*. 2016 Mar; 6(1): 10–4. doi: 10.1016/j.jceh.2015.11.002.
 13. Falvella F.S., Cremolini C., Miceli R. et al. Variant alleles in factor V, prothrombin, plasminogen activator inhibitor-1, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of thromboembolism in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab. *Pharmacogenomics J*. 2017; 17(4): 331–336. doi: 10.1038/tj.2016.22.
 14. Zhao M., Wang X. et al. Homocysteine and Stroke Risk: Modifying Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Folic Acid Intervention. *Stroke*. 2017; 48(5): 1183–1190. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015324.
 15. Yates Z., Lucock M. Interaction between common folate polymorphisms and B-vitamin nutritional status modulates homocysteine and risk for a thrombotic event. *Mol Genet Metab*. 2003; 79(3): 201–213. doi: https://doi.org/10.1016/S1096-7192(03)00093-3.
 16. Naushad S.M., Jain Jamal M.N., Prasad C.K. Relationship between methionine synthase, methionine synthase reductase genetic polymorphisms and deep vein thrombosis among South Indians. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(1): 73–79. doi: 10.1515/CCLM.2008.021.
 17. Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V. et al. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol*. 1999; 17(4): 298–309. doi: 10.1002/(SICI)1098-2272(199911)17:4<298::AID-GEPI5>3.0.CO;2-V.
 18. Ray J.G. Hyperhomocysteinemia: no longer a consideration in the management of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14(5): 369–373. doi: 10.1097/MCP.0b013e328307ee38.
 19. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 292–299. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x.

Поступила/Received 10.10.2018

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ СОПОСТАВЛЕНИЯ АПИКСАБАНА И ВАРФАРИНА

И.С. Явелов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 623–86–36; e-mail: yavelov@yahoo.com

Резюме

В обзоре анализируются данные о безопасности применения аписабана для профилактики тромбэмболических осложнений у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозными тромбэмболическими осложнениями, полученные в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: фибрилляция предсердия, тромбоз глубоких вен, тромбэмболия легочных артерий, кровотечения, аписабан, варфарин

Для цитирования: Явелов И.С. . К вопросу о безопасности прямых пероральных антикоагулянтов: результаты сопоставления аписабана и варфарина. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 54-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>

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

CONSIDERING QUESTION OF SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS: THE RESULTS OF THE COMPARISON OF APIXABAN AND WARFARIN

Igor S. Yavelov

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya, 15A

Author information:

Yavelov Igor Semenovich – dr. habil., Leading Researcher of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 623–86–36; e-mail: yavelov@yahoo.com

Abstract

The review analyzes data on the safety of apixaban for the prevention of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolic complications obtained in randomized controlled studies.

Keywords: atrial fibrillation, deep vein thrombosis, pulmonary artery thromboembolism, bleeding, apixaban, warfarin

For citation: Yavelov I.S. On the issue of the safety of direct oral anticoagulants: the results of the comparison of apixaban and warfarin. *Atherothrombosis*. 2018; 2:54-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-54-67>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Длительное применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений – основа лечения больных с фибрилляцией предсердий (ФП), тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и/или тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) [1–4]. Однако в повседневной врачебной практике антикоагулянты назначаются намного реже, чем это необходимо. Так, в американском регистре NCDR PINNACLE у 429 417 амбулаторных больных с неклапанной ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC 3,7 пероральные антикоагулянты были назначены лишь в 44,9% случаев, в то время как 31,4% получали только антиагреганты – ацетилсалициловую кислоту (АСК) или ее сочетание с производным тиенопиридина [5]. По данным российского регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА, у пациентов, имеющих помимо ФП несколько сочетанных заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), частота назначений антикоагулянтов до госпитализации составляла 40,4% и в дальнейшем оставалась столь же низкой (43%) [6]. Частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения, в российском регистре РЕГИОН составляла всего 2,3% до его развития и 17,6% при последующем амбулаторном наблюдении [7]. Кроме того, при использовании варфарина очень часто применяются дозы, не обеспечивающие достаточной эффективности и безопасности. Так, в крупном международном регистре GARFIELD-AF время пребывания МНО в терапевтическом интервале выше 65% во всех вовлеченных в него странах не превышало 40%, а в некоторых регионах (Азия и Латинская Америка) составляло около 20% [8].

Возможности широкого применения антикоагулянтов ограничены прежде всего риском возникновения кровотечений, тяжесть которых варьируется от повторяющихся клинически малозначимых до обширных,

с малообратимыми последствиями или смертельных. При этом именно страх спровоцировать кровотечение является одной из важных причин отказа от использования пероральных антикоагулянтов или их замены на АСК, особенно если имеются отягощающие сопутствующие заболевания [9]. В целом врачи склонны недооценивать риск тромботических осложнений и переоценивать риск кровотечений. Соответственно, можно ожидать, что повышение безопасности антикоагулянтной терапии будет способствовать более широкому применению этого наиболее действенного подхода к профилактике и лечению тромбоза.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) последних лет показали, что у больных с неклапанной фибрилляцией ФП, проксимальным ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА прямые пероральные антикоагулянты при как минимум сопоставимой эффективности превосходят антагонисты витамина К по безопасности (у больных с ТГВ/ТЭЛА есть также данные об их превосходстве по безопасности над подкожными инъекциями лечебной дозы эноксапарина). Цель этого сообщения – напомнить читателю результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований, определивших современные представления об эффективности и безопасности апиксабана при его прямом сопоставлении с варфарином.

БОЛЬНЫЕ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Эффективность и безопасность апиксабана в профилактике инсульта у больных с неклапанной ФП была изучена в крупном (18 201 участник) международном (39 стран) многоцентровом (1034 лечебных учреждения) рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [10]. К критериям включения относили как минимум два документированных на ЭКГ эпизода фибрилляции или трепетания

предсердий продолжительностью не менее 2 недель в предшествующие 12 месяцев в сочетании как минимум с одним сердечно-сосудистым фактором риска: возраст не ниже 75 лет, инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная (артериальная) тромбоэмболия (СЭ) в анамнезе, симптомы сердечной недостаточности в предшествующие 3 месяца или фракция выброса левого желудочка ниже 40%, сахарный диабет или артериальная гипертензия, требующая медикаментозного лечения. Основные критерии не включения, помимо стандартных свидетельств высокого риска кровотечений на фоне использования антикоагулянтов, включали обратимую причину возникновения ФП, наличие умеренного или тяжелого митрального стеноза, механический протез клапанов сердца, инсульт в предшествующие 7 дней, а также клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 221 мкмоль/л.

Апиксабан применяли в дозе 5 мг 2 раза в сутки. У больных с наличием двух из трех факторов: возраста ≥ 80 лет, массы тела ≤ 60 кг, концентрации креатинина в крови ≥ 133 мкмоль/л – дозу следовало уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки. В основном в исследовании ARISTOTLE применялась полная (стандартная) доза апиксабана – ее уменьшение потребовалось только у 831 больного (в основном – 790 случаев – у больных в возрасте ≥ 75 лет). Больные из группы сравнения получали варфарин с целевым МНО 2–3.

Медиана длительности наблюдения составила 1,8 лет. За этот срок оценивали совокупную частоту инсульта (ишемического и геморрагического) и системных (артериальных) тромбоэмболий. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, учитывали частоту крупных кровотечений по критериям Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH).

В итоге в группе апиксабана сумма случаев инсульта или системных эмболий оказалась

достоверно ниже, чем в группе варфарина (ежегодная частота 1,27% против 1,60% соответственно), что соответствовало относительному риску (ОР) 0,79 при 95%-ных границах доверительного интервала (ДИ) 0,66–0,95 (р для преимущества 0,01). При этом компонентом первичной конечной точки, по которой наиболее существенно различались группы апиксабана и варфарина, являлась более низкая частота геморрагических инсультов (ежегодная частота 0,24% в группе апиксабана против 0,47% в группе варфарина; ОР 0,51; $p < 0,001$).

На апиксабанае реже возникали клинически значимые кровотечения, включая крупные, внутричерепные и смертельные (табл. 1, 2, рис. 1) [11]. Кроме того, в группе апиксабана реже отмечались все зарегистрированные кровотечения (ежегодная частота 25,8 против 18,1% соответственно; ОР 0,71; $p < 0,001$).

Применение апиксабана (у большинства больных – в полной дозе 5 мг 2 раза в сутки) не увеличивало частоту крупных желудочно-кишечных кровотечений (ежегодная частота в группе апиксабана 0,76%, в группе варфарина 0,86%; ОР 0,89; $p = 0,37$).

Общий результат исследования был справедлив для разных категорий больных вне зависимости от возраста (включая возраст ≥ 75 и ≥ 80 лет), суммы баллов по шкалам CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC и HAS-BLED (включая высокий риск кровотечений), при любой функции почек (включая выраженную почечную недостаточность), а также любом времени нахождения МНО в границах целевого диапазона в группе варфарина (включая высокое, свидетельствующее о хорошем качестве лечения варфарином) (рис. 2–5) [10–14].

Риск инсульта/СЭ, крупных и внутричерепных кровотечений был ниже в группе апиксабана у больных ≥ 75 лет с нарушенной функцией почек (включая клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) и в случаях, когда у них

ТАБЛИЦА 1. Структура клинически значимых кровотечений в исследовании ARISTOTLE [11]
TABLE 1. Structure of clinically significant bleeding in the ARISTOTLE study [11]

СОБЫТИЙ В ГОД	ВАРФАРИН	АПИКСАБАН	ОР	P
Крупные кровотечения (критерии ISTH)	3,09%	2,13%	-31%	<0,001
- внутричерепные	0,80%	0,33%	-58%	<0,001
- не внутричерепные	2,27%	1,79%	-21%	0,004
желудочно-кишечные	0,86%	0,76%	-11%	0,37
верхние отделы	0,56%	0,43%	-24%	0,09
нижние отделы	0,24%	0,25%	+6%	0,80
гематомы	0,35%	0,16%	-54%	0,0015
других локализаций	достоверно не различались			
Крупные или клинически значимые некрупные кровотечения	6,01%	4,07%	-32%	<0,001

ТАБЛИЦА 2. Крупные внечерепные кровотечения в исследовании ARISTOTLE [11]
TABLE 2. Major extracranial bleeding in the ARISTOTLE study [11]

СОБЫТИЙ НА 100 ЧЕЛОВЕКО-ЛЕТ	ВАРФАРИН	АПИКСАБАН	ОР	P
Приводящие к госпитализации	1,41	1,05	-25%	0,005
Со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл	1,44	1,06	-26%	0,003
Ставшие причиной гемотрансфузии	1,25	0,89	-29%	0,002
Требующие консультации врача	1,94	1,54	-21%	0,008
Требующие вмешательства для прекращения	0,90	0,65	-28%	0,012
С нарушением гемодинамики	0,38	0,26	-31%	0,069
Вызвавшие изменение анти тромботического лечения	1,47	1,14	-22%	0,012

РИСУНОК 1. Крупные кровотечения и смертность в исследованиях ARISTOTLE [11]
FIGURE 1. Major bleeding and mortality in ARISTOTLE studies [11]

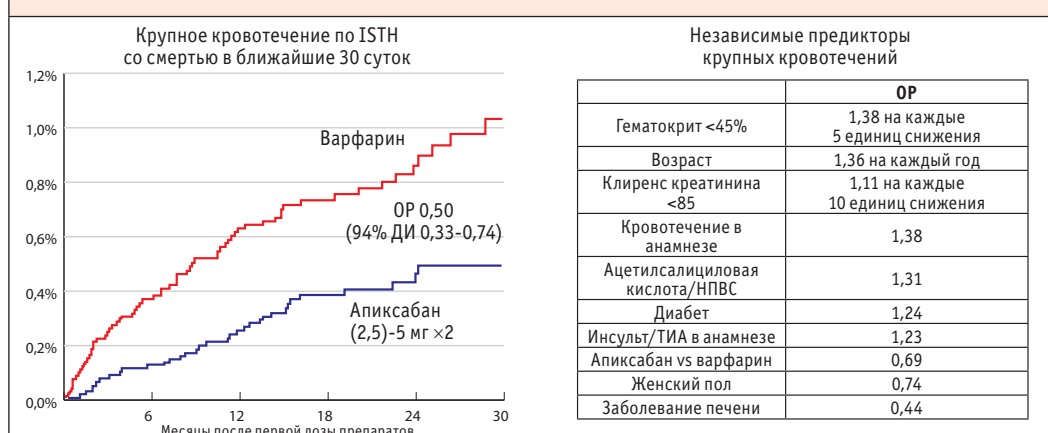
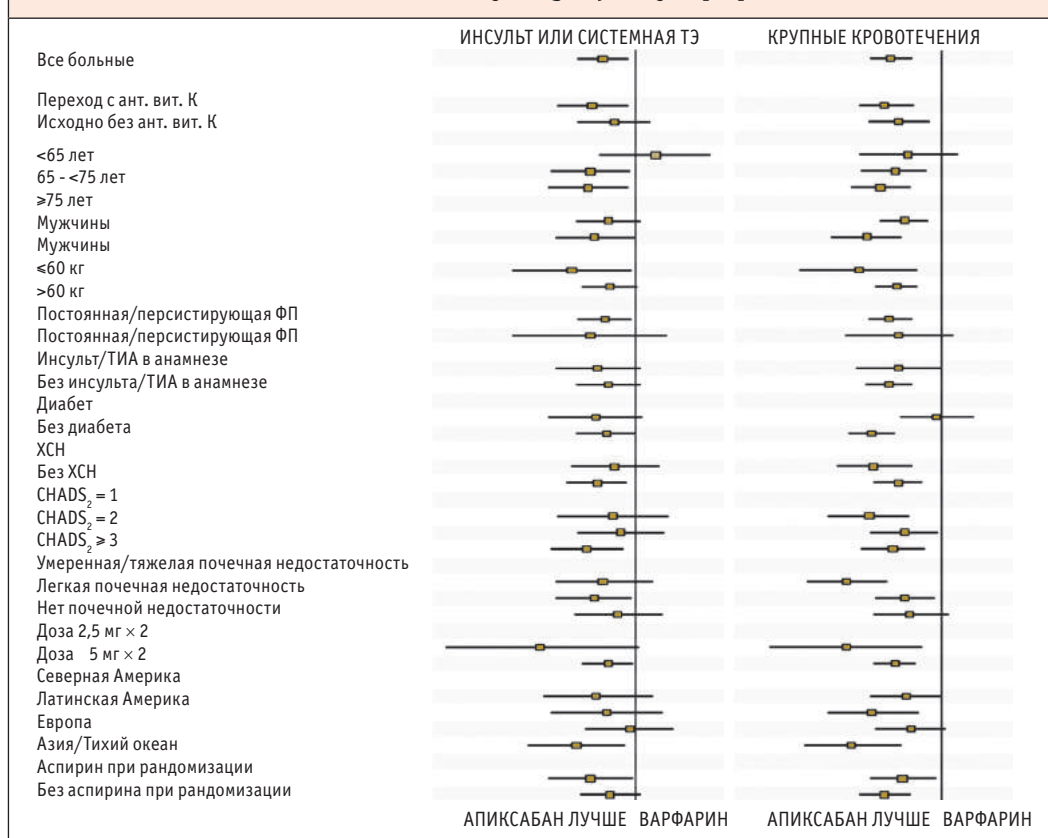


РИСУНОК 2. Основные результаты исследования ARISTOTLE: анализ подгрупп [10]
FIGURE 2. The main results of the ARISTOTLE study: subgroup analysis [10]



использовалась уменьшенная доза апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) [15].

Риск крупных и внутричерепных кровотечений при применении полной дозы апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) был ниже, чем в группе варфарина, также в случаях, когда имелся только один критерий из необходимых для принятия решения о снижении дозы препарата: либо только возраст ≥ 80 лет, либо только масса тела ≤ 60 кг, либо только концентрация креатинина в крови ≥ 133 мкмоль/л [16]. Статистически значимых различий по сравнительной безопасности апиксабана и варфарина между больными

с наличием или отсутствием одного из этих факторов не было. Очевидно, это свидетельствует против распространенного на практике стремления уменьшить дозу апиксабана у больных старческого возраста без учета массы тела и уровня креатинина в крови.

Преимущество апиксабана перед варфарином по безопасности сохранялось и у 753 больных с падениями в анамнезе [17]. Аналогичный результат был получен в подгруппах пациентов с кровотечениями в анамнезе [18], получавшими различную сопутствующую медикаментозную терапию (включая от 0 до 5, 6–8, 9 и более лекарственных средств,

РИСУНОК 3. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от исходного риска инсульта и кровотечений [12]

FIGURE 3. The main results of the ARISTOTLE study: dependence on the initial risk of stroke and bleeding [12]

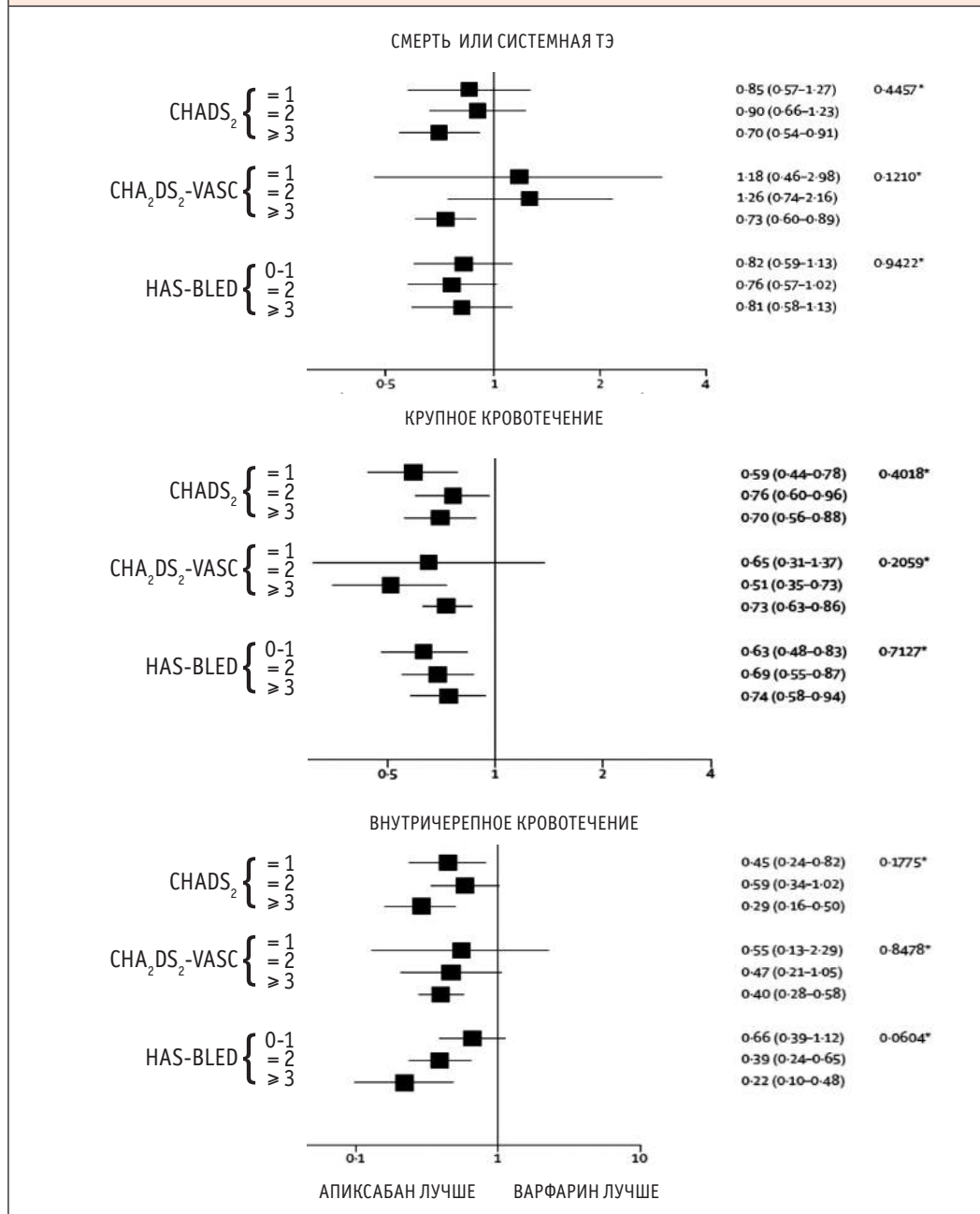


РИСУНОК 4. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от функции почек [13]
FIGURE 4. The main results of the ARISTOTLE study: dependence on the renal function [13]

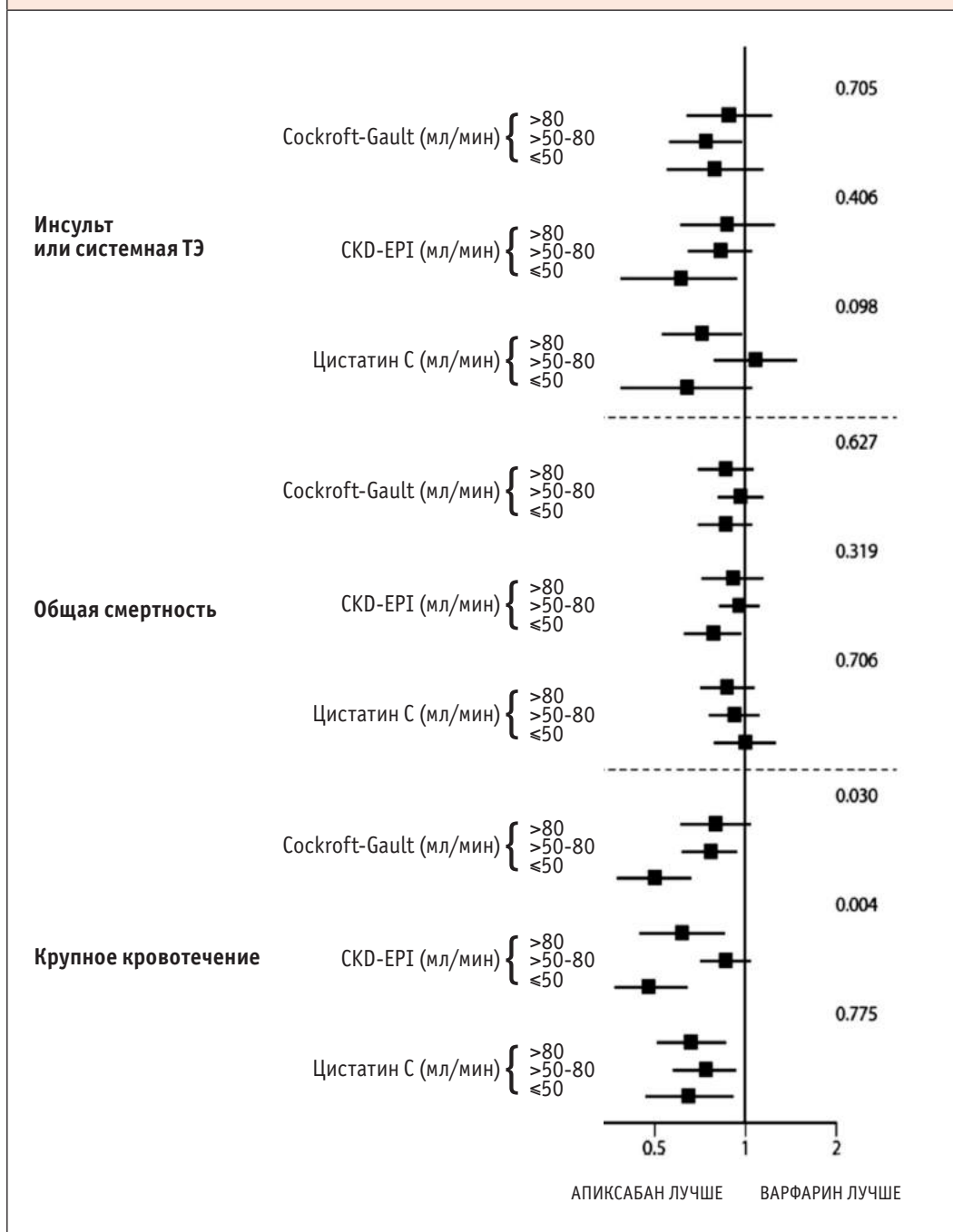


РИСУНОК 5. Основные результаты исследования ARISTOTLE: зависимость от времени нахождения МНО в границах целевого диапазона в группе варфарина [14]
FIGURE 5. The main results of the ARISTOTLE study: dependence on the time of an INR within the target range in the warfarin group [14]

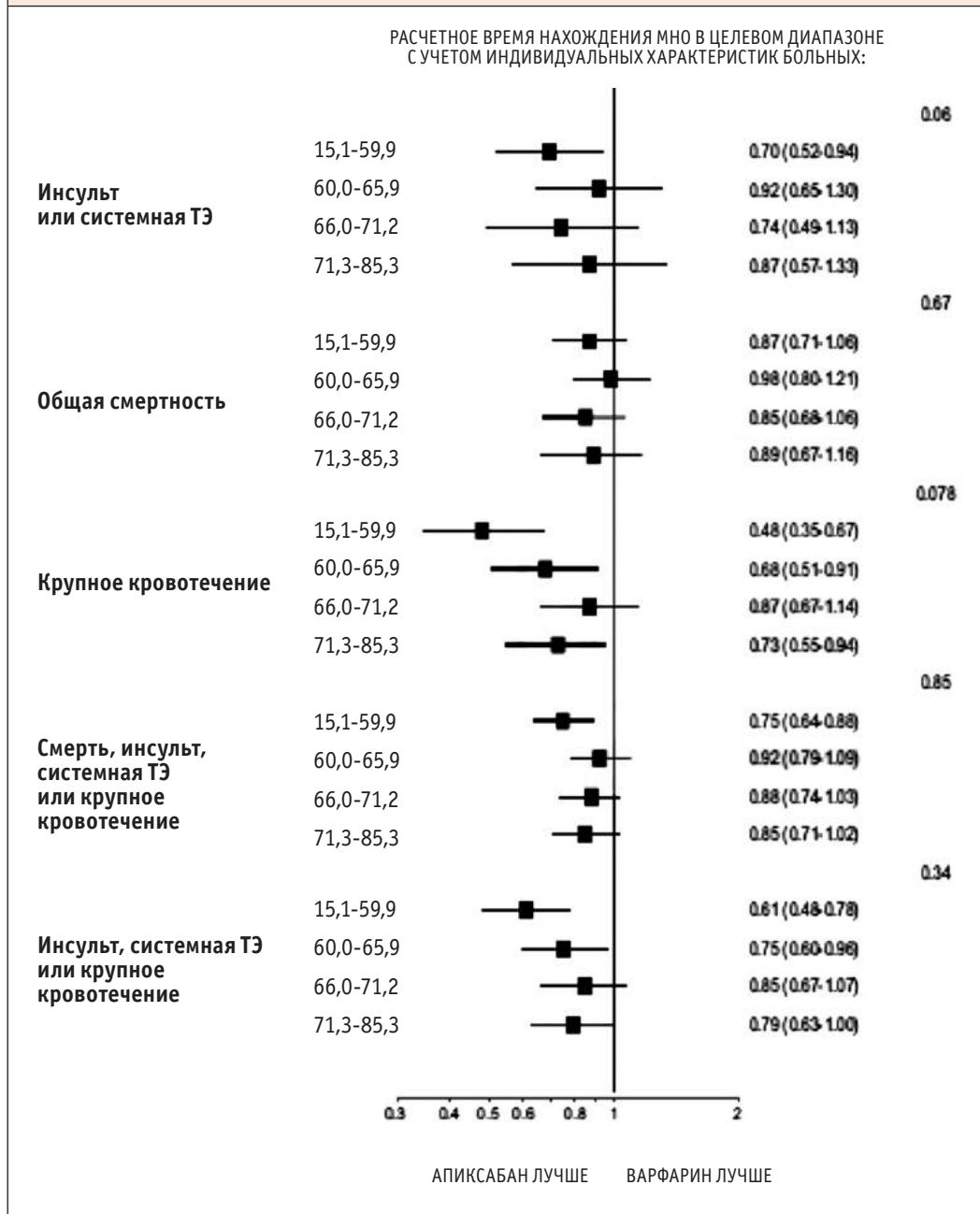
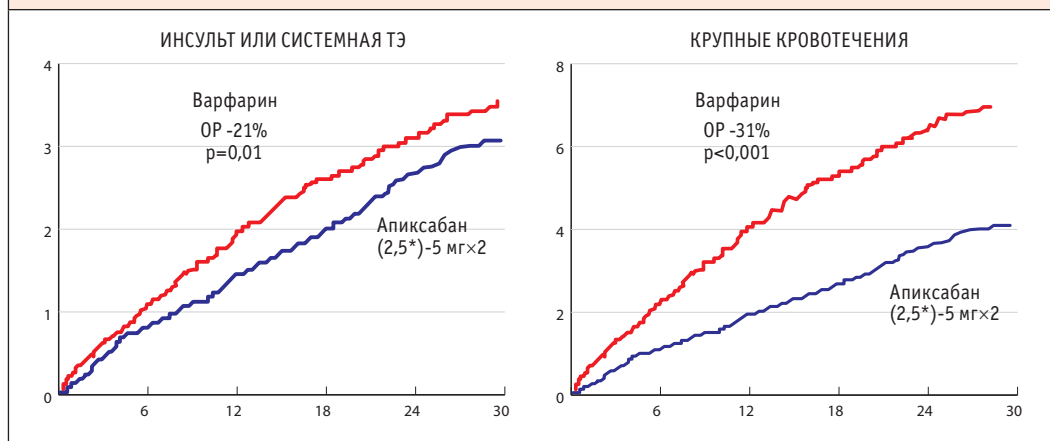


РИСУНОК 6. Основные результаты исследования ARISTOTLE [10]

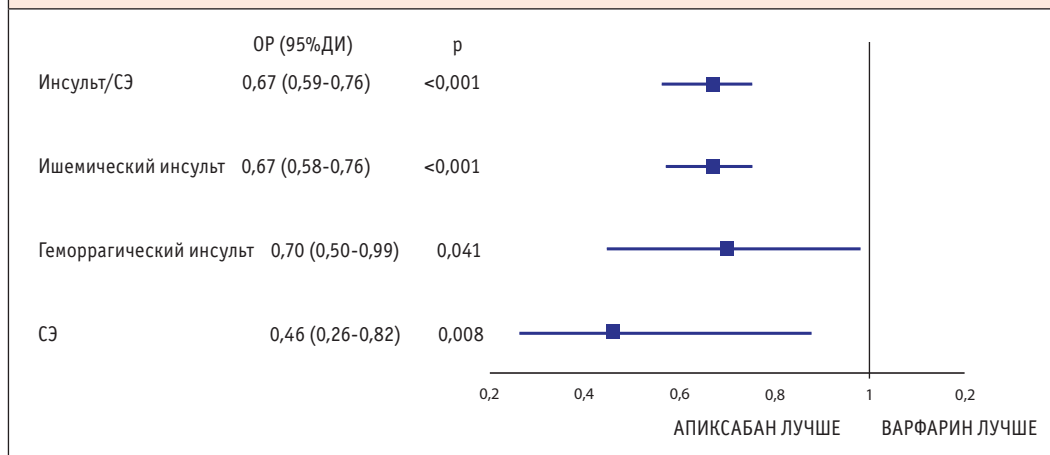
FIGURE 6. The main results of the ARISTOTLE study [10]



* Если как минимум 2: ≥80 лет, ≤60 кг, креатинин ≥133 мкмоль/л

РИСУНОК 7. Результаты использования апиксабана и варфарина в повседневной врачебной практике: зависимость от дозы [26]

FIGURE 7. The results of the use of apixaban and warfarin in everyday medical practice: dependence on the dose [26]

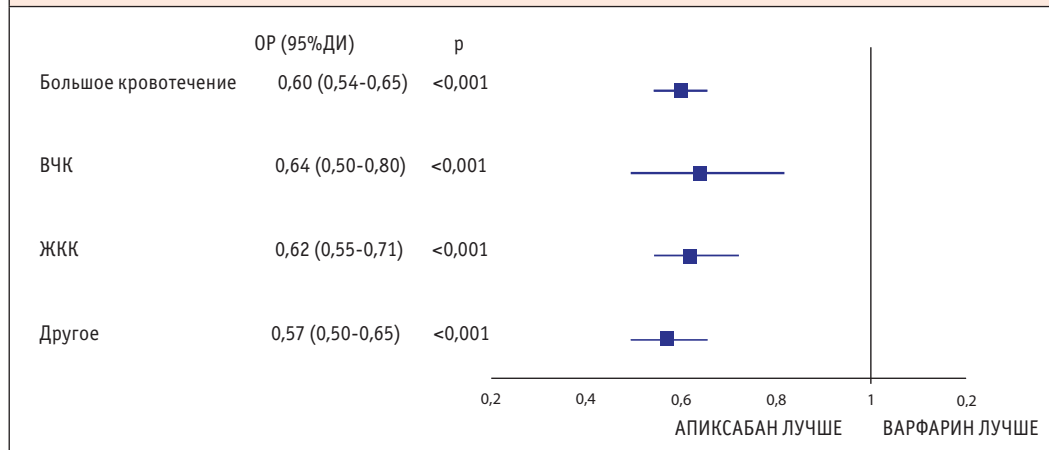


ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; СЭ – системная эмболия

одновременное применение амиодарона, АСК) [19–21].

У больных с наличием ИБС в анамнезе (документированная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных

артерий в анамнезе) результаты сопоставления апиксабана и варфарина не отличались от результатов пациентов без ИБС, включая меньший риск крупных и внутричерепных кровотечений в группе апиксабана. При этом

РИСУНОК 8. Результаты использования аписабана и варфарина в повседневной врачебной практике: структура кровотечений [26]**FIGURE 8. The results of the use of apixaban and warfarin in everyday medical practice: the structure of bleeding [26]**

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ВЧК – внутричерепное кровотечение; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

в числовом выражении в группах аписабана отмечалась меньшая частота возникновения инфаркта миокарда у больных как с сопутствующей ИБС, так и без нее [22]. Аналогичный результат был получен и в подгруппе больных с признаками атеросклероза артерий нижних конечностей [23].

Кривые накопления неблагоприятных исходов продолжали расходиться вплоть до окончания исследования (рис. 6). Поэтому не исключено, что со временем преимущество аписабана перед варфарином по безопасности будет увеличиваться.

Таким образом, по данным исследования ARISTOTLE, аписабан, применяемый преимущественно в полной (стандартной) дозе, имеет существенные преимущества перед варфарином по безопасности у больных с неклапанной ФП, в том числе при исходно высоком риске кровотечений, в пожилом возрасте, при сопутствующих заболеваниях, одновременном использовании других лекарственных средств.

БОЛЬНЫЕ С ПРОКСИМАЛЬНЫМ ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И/ИЛИ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Эффективность и безопасность аписабана в раннем лечении ТГВ/ТЭЛА была изучена в крупном (5 395 больных) международном (28 стран) многоцентровом (358 лечебных учреждений) рандомизированном двойном слепом исследовании AMPLIFY [24]. К критериям включения относили возраст не моложе 18 лет, а также наличие симптомов объективно подтвержденного проксимального ТГВ или ТЭЛА (как с наличием ТГВ, так и без него). Основные критерии невключения, не связанные с риском кровотечений, включали тромбэктомию, тромболитическую терапию, имплантацию кава-фильтра, а также клиренс креатинина ниже 25 мл/мин или концентрацию креатинина в крови выше 220 мкмоль/л.

Аписабан применяли в виде монотерапии в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение

7 суток, затем дозу уменьшали до 5 мг 2 раза в сутки. В группе сравнения подкожно вводился эноксапарин как минимум 5 суток с переходом на пероральный прием варфарина с целевым МНО 2–3. За 6 месяцев оценивали суммарную частоту рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от венозных тромбоэмболических осложнений, а также частоту крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Изученная популяция больных включала 65,5% лиц с изолированным проксимальным ТГВ, 25,2% больных с ТЭЛА (у 9,3% в сочетании с ТГВ). Неспровоцированный эпизод ТГВ/ТЭЛА послужил причиной включения у большинства (89,8%) больных. У 143 (2,6%) изученных больных было выявлено активное злокачественное новообразование, у 133 (2,5%) имелось указание на наличие тромбофилии, у 872 (16,2%) отмечены венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе.

В итоге в группе апиксабана суммарная частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА с клиническими проявлениями или смерть от венозных тромбоэмболических осложнений оказалась численно ниже, чем в группе стандартного лечения (2,3% против 2,7% соответственно), что соответствовало относительному риску 0,84 при 95% ДИ 0,60–1,18 (р для эквивалентности <0,001).

Частота крупных кровотечений в группе апиксабана и сравнения составляла 0,8 и 1,6%, что соответствует ОР 0,31. Это различие достигало статистической значимости (95% ДИ 0,17–0,55; р для преимущества <0,001), и в целом для предотвращения одного крупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан у 83 больных. Данное преимущество не зависело от пола и распространялось на подгруппы больных в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с массой тела до 60 кг.

Помимо влияния на частоту крупных кровотечений, преимущество апиксабана отмечено при учете опасных для жизни кровотечений (ОР 0,31 при 95% ДИ 0,17–0,55) и клинически значимых некрупных кровотечений (ОР 0,56 при 95% ДИ 0,36–0,55). Для предотвращения одного клинически значимого некрупного кровотечения следовало заменить стандартный подход к использованию антикоагулянтов на апиксабан всего у 19 больных. Таким образом, применение апиксабана позволило уменьшить опасность всех типов кровотечений, имеющих клиническое значение.

Более низкий риск крупных кровотечений в группе апиксабана отмечен уже через 7 суток (когда в группе сравнения в основном использовался эноксапарин), и эти различия сохранялись через 21, 90 суток и 6 месяцев (на фоне приема варфарина) [25]. При этом в абсолютном выражении эффект со временем нарастал – число больных, у которых не развилось крупное кровотечение за счет применения апиксабана, составляло 13 через 7 суток, 21 через 21 сутки, 27 через 90 суток и 34 через 6 месяцев. Аналогичная закономерность отмечалась при оценке клинически значимых некрупных кровотечений и сумме крупных и клинически значимых некрупных кровотечений.

Апиксабан не уступал стандартному подходу по эффективности и сохранял преимущество по частоте крупных кровотечений вне зависимости от среднего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона на фоне приема варфарина.

Таким образом, исследование AMPLIFY показало, что у изученного контингента больных при сопоставимой эффективности апиксабан обеспечивает большую безопасность лечения ТГВ и/или ТЭЛА, в том числе у наиболее уязвимых категорий больных (в возрасте 75 лет и старше, с нарушенной функцией почек, с низкой массой тела), а также в случаях достаточно

успешного поддержания МНО в границах целевого диапазона на фоне использования варфарина. При этом преимущество апиксабана по безопасности отмечалось с самого начала лечения и в абсолютном выражении нарастало со временем.

СОВОКУПНЫЕ ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ О БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА В СРАВНЕНИИ С ВАРФАРИНОМ У ПОЖИЛЫХ

В 2015 году был опубликован метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых пероральные антикоагулянты прямого действия сопоставлялись с варфарином у больных с клапанной ФП или венозными тромбозомболическими осложнениями [26]. В него вошло в совокупности 102 479 больных 18 лет и старше и 25 031 больной 75 лет и старше.

По совокупным данным исследований ARISTOTLE, ARISTOTLE-J, AMPLIFY и Botticelli-DVT у всех изученных больных риск крупных кровотечений был ниже в группах апиксабана (ОР 0,66 при 95%-ных границах доверительного интервала 0,58–0,76). По совокупным данным исследований ARISTOTLE и AMPLIFY, у больных в возрасте 75 лет и старше риск крупных кровотечений также был ниже в группах апиксабана (ОР 0,63 при 95%-ных границах доверительного интервала 0,51–0,77). Аналогичный результат получен для внутричерепных и клинически значимых некрупных кровотечений.

ПРИМЕНЕНИЕ АПИКСАБАНА В ПОВСЕДНЕВНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Анализ результатов применения различных лекарственных средств в повседневной врачебной практике позволяет оценить эффективность и безопасность лечения у большого количества больных, в том числе с клиническими

характеристиками, не представленными в РКИ (при учете известных ограничений, присущих такому подходу).

Наиболее крупным исследованием такого рода для апиксабана является анализ баз данных страховых компаний в США [27]. Проанализированы записи о 913 165 больных с диагнозом ФП, получавших апиксабан или варфарин в период с 1 января 2012 г. по 30 сентября 2015 г. Среди них отобрано 76 940 человек, сопоставимых по исходным показателям с использованием метода псевдорандомизации (propensity score matching). В дальнейшем осуществлялось построение кривых Каплан – Мейера, для расчета ОР использовалась модель пропорционального риска Кокса. В итоге в группе апиксабана по сравнению с варфарином риск инсульта или СЭ оказался ниже на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,59–0,76; $p < 0,001$), риск крупных кровотечений – ниже на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,54–0,65; $p < 0,001$). Аналогичный результат получен у больных, получавших сниженную дозу апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), – риск инсульта или СЭ в группе апиксабана был достоверно ниже на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,51–0,85), риск крупных кровотечений – на 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,47–0,69) (рис. 6). В целом в группе апиксабана отмечена более низкая частота всех кровотечений, включая желудочно-кишечные (рис. 7).

Очевидно, что эти данные подтверждают результаты регистрационных РКИ и указывают на сохранение преимуществ апиксабана перед варфарином по эффективности и безопасности при его повседневном использовании (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при прямом сопоставлении с варфарином в группах апиксабана отмечалась более низкая частота кровотечений. Данное преимущество сохранялось и в подгруппах больных с высоким риском кровотечений (большая сумма баллов по шкале HAS-BLED,

почечная недостаточность, пожилой возраст, падения в анамнезе), в условиях полипрагматии, при использовании полной (стандартной) и сниженной доз апиксабана. Все это делает апиксабан привлекательной альтернативой

варфарину с точки зрения как эффективности, так и безопасности.

Данная статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражено мнение авторов, которое может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016; 50: e1-e88.
2. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2018; 39: 1330-1393.
3. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014; 35: 3033-3069.
4. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149: 315-352.
5. Hsu J.C., Maddox T.M., Kennedy K.F., et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients with Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk Insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol.* 2016; 1: 55-62.
6. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзков Ю.В., Бойцов С.А. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):146-154. [Stepina E.V., Lukyanov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Yuzkov Yu.V., Boytsov S.A. Therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in combination with arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure in the hospital and outpatient stages of treatment according to the REQUESIS CLINIC register. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2017; 13 (2): 146-154.]
7. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М., и соавт. Исследование «РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016; 12(6): 645-653. [Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study "Register of patients who had Acute Cerebrovascular disease (REGION)". Part 1. Hospital prospective register of patients who had acute cerebral circulation (according to the results of the pilot phase of the study). *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12 (6): 645-653.]
8. Haas S., Ten Cate H., Accetta G., et al.; GARFIELD-AF Investigators. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One.* 2016; 11: e0164076.
9. Гайсенюк О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12: 376-379. [Gaisenyuk O.V., Leonov A.S. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort data. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12: 376-379.]
10. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-992.
11. Hylek E.M., Held C., Alexander J.H., et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *JACC.* 2014; 63: 2141-2147.

12. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1749-1758.
13. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2821-2830.
14. Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in different levels of predicted INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 127: 2166-2176.
15. Halvorsen S., Atar D., Yang H., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1864-1872.
16. Alexander J.H., Andersson U., Lopes R.D., et al.; for the Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1: 673-681.
17. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018; 131: 269-275.
18. De Caterina R., Andersson U., Alexander J.H., et al.; ARISTOTLE Investigators. History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J*. 2016; 175-183.
19. Lanos F., Xavier D., Husted S., et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016; 353: i2868.
20. Flaker G., Lopes R.D., Hylek E., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *JACC*. 2014; 64: 1541-1550.
21. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 224-232.
22. Bahit M.C., Lopes R.D., Wojdyla D.M., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013; 170: 215-220.
23. Hu P.T., Lopes R.D., Stevens S.R., et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jan 17; 6(1). pii: e004699. doi: 10.1161/JAHA.116.004699.
24. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799-808.
25. Raskob G.E., Gallus A.S., Sanders P., et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 809-816.
26. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015; 132: 194-204.
27. Li X., Deitelzweig S., Keshishian A., et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017. doi: 10.1160/TH17-01-0068.

Поступила/Received 15.10.2018

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-68-74>

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА

А.Д. Эрлих

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»: 111020, г. Москва, Госпитальная площадь, 2

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., заведующий отделением кардиореанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Резюме

Изложенный материал суммирует основные клинические и теоретические данные об особенностях течения фибрилляции предсердий (ФП) в сочетании с сахарным диабетом (СД). Такое сочетание хотя и ассоциировано с меньшим, чем у пациентов без СД, возрастом, но оказывается связанным с большим риском инсульта и системной эмболии и других неблагоприятных осложнений. В материале приводятся данные субанализа рандомизированного исследования ROCKET-AF об особенностях использования орального антикоагулянта – прямого ингибитора Ха-фактора ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с СД. Показатели сравнительной эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с СД оказались сравнимы с таковыми у пациентов без диабета. Ривароксабан у пациентов с СД оказался связан с меньшей частотой случаев сосудистой смерти по сравнению с варфарином. Результаты рандомизированного исследования во многом подтверждают в нескольких наблюдательных исследованиях, отражающих реальную клиническую практику. Таким образом, можно утверждать, что ривароксабан не только является самым часто используемым в российской практике прямым пероральным антикоагулянтом, но и может быть широко использован у пациентов с неклапанной ФП и диабетом для предотвращения инсультов и системных эмболий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сахарный диабет, антикоагулянт, ривароксабан

Для цитирования: Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий в сочетании с сахарным диабетом. Возможности использования ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 68-74. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-68-74>

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ATRIAL FIBRILLATION COMBINED WITH DIABETES MELLITUS. POSSIBILITIES OF USING RIVAROXABAN

Alexey D. Ehrlich

The Moscow City Clinical Hospital No.29 named after N.E. Bauman of the Moscow City Health Department: 111020, Moscow, Hospital Square, 2

Author's information:

Ehrlich Alexey Dmitrievich – Dr. of Sci. (Med.), head of the intensive cardiac care unit of the Moscow City Clinical Hospital No.29 named after N.E. Bauman of the Moscow City Health Department; tel: +7 (495) 011-02-39; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Abstract

The presented material summarizes the main clinical and theoretical data on the peculiarities of atrial fibrillation (AF) flow in combination with diabetes mellitus (DM). This combination, although associated with a lower age than in patients without diabetes, is associated with a higher risk of stroke and systemic embolism and other adverse complications. The material presents the data of the ROCKET-AF randomized trial subanalysis on the peculiarities of the use of oral anticoagulant - a direct inhibitor of Xa-factor rivaroxaban in patients with non-valve AF in combination with DM. Comparative efficacy and safety of Rivaroxaban in patients with diabetes were comparable to those in patients without diabetes. Rivaroxaban in patients with diabetes was associated with lower vascular death rates than warfarin. The results of the randomized trial are largely confirmed in several observational studies that reflect actual clinical practice. Thus, it can be affirmed that Rivaroxaban is not only the most commonly used direct oral anticoagulant in Russian practice, but can also be widely used in patients with non-valve AF and diabetes to prevent strokes and systemic embolisms.

Keywords: atrial fibrillation, diabetes mellitus, anticoagulant, rivaroxaban

For citing: Ehrlich A.D. Atrial fibrillation combined with diabetes mellitus. Possibilities of using Rivaroxaban. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 68-74. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-68-74>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД) являются широко распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, например, согласно глобальному докладу ВОЗ по диабету, в 2014 г. он встречался у 8,5% людей старше 18 лет [1]. ФП регистрируется примерно у 1% населения в мире, и частота ее прогрессивно увеличивается [2]. При этом не удивительно, что сочетание СД и ФП также довольно распространено. По регистровым данным, примерно у 40% пациентов с неклапанной ФП есть СД [3]. Один из метаанализов показал статистически значимое повышение риска вновь возникшей ФП примерно на 40% у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами без диабета (относительный риск [ОР] 1,39; 95%-ный доверительный интервал [95 ДИ] 1,10–1,75) [4].

Такое состояние дел определяет необходимость для каждого врача, независимо от специальности и места работы, представлять возможные опасности, связанные с наличием СД у пациента с ФП, и знать основные принципы ведения таких коморбидных пациентов.

Говоря о механизмах, связывающих одновременное наличие СД и ФП, необходимо обязательно упомянуть т.н. структурное ремоделирование миокарда предсердий. Так, исследование T. Kato и соавт. показало, что развивающийся при СД интерстициальный фиброз, приводящий к нарушениям межпредсердной проводимости, является важнейшим субстратом для появления ФП у этих пациентов [5]. Другим важным механизмом появления ФП может быть развитие оксидативного стресса в тканях и органах вследствие гипергликемии и накопления конечных продуктов гликирования. Можно также утверждать, что и другие аспекты, связанные с наличием диабета, способствуют развитию

предпосылок для появления и сохранения ФП. Это и развитие эндотелиальной дисфункции, и более активная выработка провоспалительных медиаторов, и повышение активности компонентов ренин-ангиотензиновой системы. Все эти изменения в той или иной степени способствуют структурному, электрическому и электромеханическому ремоделированию миокарда предсердий, что в итоге становится базисом для ФП [6].

Непосредственно дисбаланс уровня глюкозы в крови при СД способствует не только развитию ФП, но и более осложненному течению аритмии. Известно, что более высокое значение гликированного гемоглобина (Hb A1c) при СД связано с более высоким риском развития рецидива ФП после проведения процедуры абляции [7].

Диабет ассоциирован не только с развитием ФП, но и с худшими исходами у пациентов с ФП. Так, например, в большом наблюдательном исследовании I. Klem и соавт. было показано, что 10-летний риск смерти, или инсульта, или другой тромбоэмболии при ФП у пациентов с диабетом был значимо выше, чем у пациентов без диабета (7% за год vs. 4% за год; $p < 0,0001$) [8]. Другое крупное исследование продемонстрировало, что у пациентов с ФП и диабетом частота различных сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов была значительно выше, чем у пациентов с ФП без СД. Так, наличие СД и при ФП ассоциировалось с увеличением риска инсульта и развития сердечной недостаточности почти на 70%, риска сердечно-сосудистой смерти на 77% и риска смерти от любых причин на 61% [9].

Важнейшим аспектом, связанным с плохим прогнозом у пациентов с СД (независимо от наличия у них ФП), является прогрессирующее снижение функции почек при долго

существующем диабете. Связанное с микро- и макроvasкулярной дисфункцией при СД ухудшение функции почек является независимым предиктором более ранних и более частых тяжелых, в том числе смертельных, осложнений. Так, крупный регистр Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (n = 15 046, ≥20 лет) показал прямую связь заболевания почек при СД с 10-летними смертельными исходами. Так, у пациентов без СД и почечной дисфункции показатель 10-летней сердечно-сосудистой смерти составил 3,4%, у пациентов с СД, но без почечной дисфункции – 6,7%, а у пациентов и с СД, и с почечной дисфункцией – 19,6% [10]. С другой стороны, даже безотносительно наличия или отсутствия СД почечная дисфункция является фактором, значительно ухудшающим прогноз у пациентов с ФП именно за счет осложнений, типично связанных с ФП, – тромбоемболий. В крупном датском наблюдательном исследовании у пациентов с ФП (n = 132 372) было показано, что у пациентов с даже нетерминальной хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с пациентами с ФП без ХБП частота инсультов или тромбоемболий была значимо выше (6,44% vs. 3,61%; ОР 1,49; 95% ДИ 1,38–1,59; p<0,001). Более того, наличие нетерминальной ХБП у этой когорты пациентов было ассоциировано с достоверно большим, чем у пациентов без ХБП, риском кровотечений (ОР 2,24; 95% ДИ 2,10–2,38; p<0,001) [11]. Диабет также был одним из независимых предикторов развития кровотечений (ОР 1,47; 95% ДИ 1,10–1,97) по результатам анализа исследований SPORTIF III и IV [12].

Для практического врача, которому порой некогда задумываться о природе тех или иных клиничко-прогностических ассоциаций, связь наличия СД у пациента с ФП с более серьезным прогнозом также совершенно очевидна. Об этом свидетельствует то, что диабет, являясь независимым фактором риска развития инсульта или иных тромбоемболических осложнений,

участвует в формировании прогностической шкалы CHA2DS2-VASc (в виде литеры «D»). Использование этой шкалы у пациентов с неклапанной ФП обязательно для выбора показаний к началу антикоагулянтной терапии, и согласно современным клиническим руководствам наличие хотя бы одного балла по CHADS2-VASc требует лечения антикоагулянтами [13].

Выбор оптимального антикоагулянта для того или иного пациента – одна из наиболее трудных задач практикующего врача. К имеющимся в нашем арсенале препаратам, которые доказали свою эффективность при неклапанной ФП, относятся антагонист витамина К (варфарин), прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха-фактора ривароксабан, аписабан. Препарат эдоксабан также имеет доказательную базу, но пока не зарегистрирован в России.

Данные о частоте использования различных прямых оральных антикоагулянтов (будем, как это многим привычно, называть их «новыми» – НОАК) в реальной клинической практике довольно ограничены. Однако имеющаяся информация (база данных IQVIA MIDAS, данные продаж за Q1 2018 г.) указывает, что наиболее часто среди других НОАК врачами используется ривароксабан. Наши собственные данные, полученные в ходе анализа частоты использования различных оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ФП в Москве, также говорят о том, что большинство пациентов из всех, получающих ОАК, принимают ривароксабан – 41% (данные пока не опубликованы).

Более масштабный регистр, основанный на анализе базы данных медицинских записей США за 2013 г., включал 5 223 пациентов с неклапанной ФП, кому был назначен НОАК, – в 66% случаев это был ривароксабан [14]. Важно отметить, что в этом исследовании пациенты, которым был назначен ривароксабан, продемонстрировали лучшую приверженность к лечению антикоагулянтом.

Вообще, говоря об использовании антикоагулянта при сочетании ФП с СД, невозможно проводить прямые сравнения между собой эффективности и/или безопасности различных НОАК. Исследований с возможностью такого сравнения не было. Сравнивать между собой различные НОАК, опираясь на данные наблюдательных нерандомизированных исследований, также не вполне корректно, т.к. они имеют целый ряд ограничений и большинство различий в них обусловлены не столько свойствами самих антикоагулянтов, сколько различиями в характеристиках включенных пациентов. В рамках данной статьи речь пойдет о важнейших аспектах и особенностях использования у пациентов с ФП и СД препарата ривароксабан.

Эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП была изучена в двойном слепом рандомизированном исследовании ROCKET-AF [15], в котором у более чем 14 000 пациентов ривароксабан сравнивался с варфарином. Частота развития первичной «конечной точки» (инсульт + системная эмболия) в группе ривароксабана была на 21% меньше по сравнению с группой варфарина (ОР 0,79; 95 ДИ 0,66–0,96) при анализе популяции пациентов, получавших лечение по протоколу (per-protocol). Частота развития больших и небольших клинически значимых кровотечений значительно не различалась между двумя группами лечения (14,9% vs. 14,5%; ОР 1,03; 95 ДИ 0,96–1,11), но прием ривароксабана по сравнению с варфарином был ассоциирован с достоверно меньшей частотой внутричерепных кровотечений (0,5% vs. 0,7%; $p = 0,02$) и фатальных кровотечений (0,2% vs. 0,5%; $p = 0,003$).

Важной особенностью исследования ROCKET-AF было то, что в него было включено достаточно много пациентов с СД – 40%. И этот показатель, с одной стороны, во многом отражает реальное положение дел, а с другой стороны, значительно превышает число пациентов с СД, которые были

включены в рандомизированные исследования с другими НОАК.

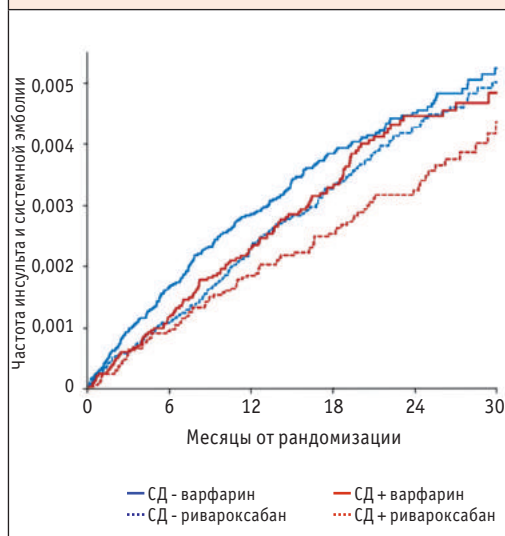
Таким образом, эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП была изучена в исследовании ROCKET-AF у 5 695 пациентов с СД [16]. Характеризуя пациентов с СД и пациентов без СД, авторы отмечают, что пациенты с СД были значительно моложе и реже перенесли инсульт в прошлом, однако у них чаще отмечался избыток массы тела, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, чаще была персистирующая форма ФП. У пациентов с СД чаще отмечались высокие значения шкалы CHADS2 (среднее значение CHADS2 в группе пациентов с ФП и СД – 3,7 балла; в группе ФП без СД – 3,3 балла). Интересно отметить, что полную дозу ривароксабана (20 мг 1 р/сут) получали 84% пациентов с СД и 76% пациентов без СД, тогда как сниженную дозу (15 мг 1 р/сут) – 16 и 24% пациентов соответственно.

Результаты анализа показывают, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с СД развивались значительно чаще, чем у пациентов без СД: частота сосудистой смерти была 3,24 и 2,63% ($p < 0,001$) соответственно, а частота инфаркта миокарда – 1,35% vs. 0,75% ($p < 0,001$) соответственно.

Результаты сравнения ривароксабана и варфарина в отношении предотвращения развития событий, относящихся к первичной «конечной точке», у пациентов с СД в целом показали схожую эффективность обеих стратегий лечения. Частота инсульта и системной эмболии составила 1,74% для ривароксабана и 2,14% для варфарина (ОР 0,82; 95 ДИ 0,63–1,08). Среди пациентов без СД относительное различие между ривароксабаном и варфарином было менее выраженным и составило не 18%, как при СД, а только 8% (ОР 0,92; 95 ДИ 0,75–1,13) (*рис.*).

Важно отметить, что при анализе некоторых вторичных «конечных точек» эффективности у пациентов с СД было продемонстрировано

РИСУНОК. Частота развития инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП с СД и без СД на фоне приема ривароксабана и варфарина в клиническом исследовании ROCKET-AF [15]
FIGURE. The incidence of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular AF with /without DM against the background of rivaroxaban and warfarin therapy in a clinical ROCKET-AF study [15]



превосходство ривароксабана над варфарином. Так, частота суммы таких событий, как инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда и сосудистая смерть, была статистически значимо на 16% ниже у пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с теми, кто лечился варфарином (5,15% vs. 6,26%; ОР 0,84; 95 ДИ 0,72–0,99). Еще более значимым видится преимущество ривароксабана над варфарином в отношении предотвращения сосудистой смерти у пациентов с СД. Частота этого события была статистически значимо на 20% меньше в группе принимающих ривароксабан (2,83% vs. 3,65%; ОР 0,80; 95 ДИ 0,64–0,99). Этих различий не было выявлено у пациентов без диабета.

В отношении безопасности антикоагулянтного лечения результаты анализа показали

отсутствие значимых различий по частоте возникновения больших кровотечений у пациентов с СД, принимавших ривароксабан и варфарин (3,79% vs. 3,90%; ОР 1,00; 95 ДИ 0,81–1,24). Среди пациентов с СД, лечившихся ривароксабаном, отмечалась тенденция к меньшей частоте внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином без достижения статистически значимого различия (0,50% vs. 0,82%; ОР 0,62; 95 ДИ 0,36–1,05).

Таким образом, результаты субанализа исследования ROCKET-AF показали, что у пациентов с СД эффективность и безопасность ривароксабана была в целом схожей с варфарином. Было также показано, что прием ривароксабана был связан с достоверно меньшей частотой сосудистой смерти по сравнению с варфарином. Косвенно можно утверждать, что исследование показало наличие тенденции к большей эффективности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД.

Несколько нерандомизированных наблюдательных исследований свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов с СД в реальной клинической практике. Одной из таких работ стал анализ медицинских записей системы министерства обороны США: среди более чем 44 000 пациентов с неклапанной ФП, принимающих ривароксабан, было 12 000 пациентов с СД (27%) [17]. В этом анализе пациенты с СД были моложе, но имели большее значение шкалы CHADS2-VASc по сравнению с пациентами без СД. В этой группе среди пациентов с СД частота больших кровотечений была выше, чем у пациентов без СД: 3,68% vs. 2,51%. Обращает на себя внимание тот факт, что в этом исследовании из «реальной жизни» частота кровотечений у пациентов с СД на ривароксабана была почти идентичной этому же показателю в рандомизированном исследовании ROCKET-AF – 3,79%. Этот факт является

важным подтверждением справедливости находок, полученных в рандомизированном исследовании.

В другом исследовании, выполненном на основании электронной базы данных медицинских карт о пациентах с неклапанной ФП и СД 1 и 2 типов, собранных с 2011 по 2016 г., к пациентам, которым был назначен ривароксабан ($n = 5\,517$), в соотношении 1:1 были подобраны по признакам соответствия пациенты, получавшие варфарин [18]. Полную дозу ривароксабана получали 80% пациентов. Прием ривароксабана был ассоциирован с незначимо меньшей частотой инсульта или системной эмболии (0,87 vs. 1,35 на 100 пациенто-лет; ОР 0,68; 95 ДИ 0,44–1,05). По частоте развития больших кровотечений пациенты с ривароксабаном были сравнимы с теми, кто получал варфарин (2,7 vs. 3,0 на 100 пациенто-лет; ОР 0,96; 95 ДИ 0,74–1,25). Таким образом, это наблюдательное исследование показало, что данные рандомизированного исследования об эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и СД подтверждаются данными из реальной клинической практики.

Как уже говорилось выше, важным обстоятельством, определяющим лечение пациентов с ФП и СД, является свойственное пациентам с СД снижение почечной функции. И хотя ривароксабан является препаратом, который элиминируется почками в неизменном виде только на 33%, при его назначении и использовании очень важно учитывать функцию почек, выраженную в показателе клиренса креатинина (ClCr), рассчитанного по формуле Кокрофта – Голта. Как следует из инструкции по применению использования ривароксабана, при незначительной почечной дисфункции (ClCr 50–80 мл/мин) нужно использовать стандартную дозу препарата – 20 мг 1 раз в день. При сниженном ClCr (30–49 мл/мин) доза ривароксабана должна быть снижена до 15 мг 1 раз в день [19]. При значении ClCr 15–29 мл/мин использование

ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в день также возможно, но с особой осторожностью, т.к. концентрация препарата при этом может значительно повышаться.

При этом в рандомизированном исследовании ROCKET-AF эффективность и безопасность ривароксабана никак не зависела от значения ClCr. Так, ривароксабан демонстрирует схожую эффективность с варфарином в отношении предотвращения инсульта и системной эмболии и у пациентов с ClCr 30–49 мл/мин (ОР 0,86; 95 ДИ 0,63–1,17), и у пациентов с ClCr \geq 50 мл/мин (ОР 0,89; 95 ДИ 0,73–1,08). Развитие больших кровотечений на фоне приема ривароксабана также не зависело от функции почек: при ClCr 30–49 мл/мин ОР 0,95 95 ДИ 0,72–1,26, а при ClCr \geq 50 мл/мин – ОР 1,07 95 ДИ 0,91–1,26. Важно, что частота развития фатальных кровотечений у пациентов с сохраненной и у пациентов со сниженной функцией почек на фоне приема ривароксабана была достоверно меньше, чем при использовании варфарина, – на 61 и 45% соответственно [20].

Суммируя все, что было написано выше о пациентах, у которых ФП сочетается с СД, нужно сказать, что их лечение требует особой внимательности и особой строгости, особенно в использовании орального антикоагулянта, т.к. риск осложнений у этих пациентов гораздо выше, чем у пациентов без СД. Использование ривароксабана у пациентов с ФП и СД является оправданным выбором, т.к., по данным крупного рандомизированного исследования ROCKET-AF, его сравнительная эффективность и безопасность была сопоставима с данными, полученными у пациентов без СД. Данные наблюдательных исследований реальной клинической практики в целом подтверждают основные положения об эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и СД, полученные в рандомизированном исследовании.

Опубликовано при поддержке АО «БАЙЕР».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету Всемирной организации здравоохранения 2016 года. Доступно по ссылке <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/>. [World Health Organization Global Report on Diabetes 2016. Available at <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/>.] (In Russ).
2. Frieberg J., Scharling H., Gadsball N. et al. Sex-specific increase in prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1419-1423.
3. Marten S., Keller L., Helmert S., Michalski F., Werth S., Sahin K., Tittel L., Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016 May 2; 115(5): 939-49.
4. Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 56-62.
5. Kato T., Yamashita T., Sekiguchi A. et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovascular Electrophysiol.* 2006; 17: 890-894.
6. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2015; 108(4): 269-276.
7. Lu Z., Liu N., Bai R. et al. HbA1c levels as predictors of ablation outcome in type 2 diabetes mellitus and paroxysmal atrial fibrillation. *Herz.* 2014; 23.
8. Klem I., Wehinger C., Schneider B., Hartl E., Finsterer J., Stollberger C. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19: 320-328.
9. Du X., Ninomiya T., de Galan B., Abadir E., Chalmers J., Pillai A., Woodward M., Cooper M., Harrap S., Hamet P., Poulter N., Lip G.Y., Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J.* 2009; 30(9): 1128-35.
10. Afkarian M., Sachs M.C., Kestenbaum B., Hirsch I.B., Tuttle K.P., Himmelfarb J., de Boer I. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan 31; 24(2): 302-308.
11. Olesen J.B., Lip G., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., Lindhardsen J., Gislason G.H. and Torp-Pedersen C. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367: 625-635.
12. Lip G., Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *JACC.* 2011; 57(2): 173-180.
13. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
14. Brown J.D., Shewale A.R., Talbert J.C. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22(11): 1319-29.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg I., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C. et al., for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-891.
16. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., Patel M.R., Becker R.S., Breithardt G., Hacke W., Hankey G.L., Nessel C.C., Singer D.E., Berkowitz S.D., Piccini J.P., Mahaffey K.W., Fox K.A.A., on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015; 170: 675-682.e8.
17. Peacock W.F., Tamayo S., Sicignano N., Hopf K.P., Yuan Z. and Patel M. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 753-759.
18. Coleman C.I., Bunz T.J., Eriksson D., Meinecke A.-K., Sood N.A. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. *Diabetic Medicine.* 2018; 35 (8): 1105-1110.
19. Инструкция к использованию препарата Ксарелто. Доступно по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. [Instructions for use of Xarelto. Available at <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.] (In Russ).
20. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2387-2394.

Поступила/Received 09.10.2018



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



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровоточений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*,†,1}**



Только Ксарелло® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{2,†}



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



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

¹В сравнении с варфаринем; ^{**}Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥3 балла); [†]Препарат Ксарелло® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; [‡]При КЛкр 30–49 мл/мин доза Ксарелло® 15 мг 1 р/д, при КЛкр ≥50 мл/мин доза Ксарелло® 20 мг 1 р/д; [§]Имеются ограничения, указанные в первосточнике. Полные результаты исследований приведены в первосточнике; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛкр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛЛО® Международное непатентованное наименование: 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 ТБВ 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 патология сосудов головного или спинного мозга, отсутствующая терапия калекимлибo другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, 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); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛкр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана в данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛкр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛкр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например,

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антигиперлипемические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛкр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие отсутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелло® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений 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 в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развиваются симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечают анемию (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровотоочивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая несчастные случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экзимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях*, кровотечение из уретерального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины), геморрагический периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

* наблюдались преимущественно в виде болей ортопедических операций на нижних конечностях.

[†] Наблюдались при лечении ВТА как очень часто и/или в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K.H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 882–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелло® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 6. Kirchoff et al. Journal of the American College of Cardiology July 2018, 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-76-86>

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ P2Y12-РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

Р.М. Шахнович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Информация об авторе

Шахнович Роман Михайлович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Резюме

Двойная антитромбоцитарная терапия, которая включает аспирин и ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов (далее – ингибитор P2Y12), является основным компонентом лечения и вторичной профилактики после ОКС. В последние годы широко дискутируется вопрос о целесообразности раннего назначения ингибиторов P2Y12 больным с ОКС – до проведения коронарной ангиографии, когда коронарная анатомия неизвестна. В обзоре представлена исчерпывающая актуальная информация по этой теме, основанная на данных рандомизированных исследований, регистров, официальных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел

Для цитирования: Шахнович Р.М. Раннее назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов больным с острым коронарным синдромом: польза или вред? *Атеротромбоз*. 2018; 2: 76–86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-76-86>

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

EARLY PRESCRIPTION OF PLATELET P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS TO PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: A BENEFIT OR A HARM?

Roman M. Shakhnovich

National Medical Research Centre of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15a 3-ya Cherepkovskaya Str., 121552, Moscow

Author credentials:

Roman M. Shakhnovich – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Emergency Cardiology Department, National Medical Research Centre of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: 7 (495) 150–44–19; e-mail: shakhnovich@mail.ru

Abstract

Double antiplatelet therapy, which includes aspirin and platelet P2Y12 receptor inhibitors (hereinafter P2Y12 inhibitor) is the main component of treatment and secondary prevention after ACS. In recent years, the issue of determining whether it is expedient for P2Y12 inhibitors to be early prescribed to patients with ACS – prior to coronary angiography, when coronary anatomy is unknown – has been widely debated. The review provides comprehensive up-to-date information on this topic based on data from randomized trials, registers, and official clinical guidelines.

Keywords: acute coronary syndrome, platelet P2Y12 receptor inhibitors, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

For citing: Shakhnovich R.M. Tearly prescription of platelet P2Y12 receptor inhibitors to patients with acute coronary syndrome: a benefit or a harm? *Atherothrombosis*. 2018; 2: 76–86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-76-86>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Двойная антитромбоцитарная терапия, которая включает аспирин и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (далее – ингибитор P2Y₁₂), является основным компонентом лечения и вторичной профилактики после острого коронарного синдрома (ОКС).

В последние годы широко дискутируется вопрос о целесообразности раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂ у больных с ОКС – до проведения коронарной ангиографии (КАГ), когда коронарная анатомия неизвестна. Речь идет о назначении препаратов как догоспитально (бригадами СМП), так и в стационаре. Наиболее актуальным в условиях реальной клинической практики в РФ является вопрос об обоснованности назначения ингибиторов P2Y₁₂ бригадами СМП. Идея раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂ основана на том, что быстрое начало лечения и профилактика внутрикоронарного тромбоза, являющегося основным патогенетическим звеном ОКС, могут положительно сказаться на течении и прогнозе заболевания. Эта концепция казалась настолько очевидной, что, несмотря на отсутствие доказательной базы, в официальных рекомендациях до последнего времени на вопрос о назначении ингибиторов P2Y₁₂ больным с ОКС ответ был однозначный: чем раньше, тем лучше. Ситуация существенно изменилась с 2014 г., когда были опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований, метаанализов, регистров, обсервационных исследований и т.д., посвященных этой проблеме. Для удобства изложения материала в обзоре отдельно приведен анализ данных по раннему назначению всех доступных в РФ ингибиторов P2Y₁₂: клопидогрела, тикагрелора, прасугрела.

КЛОПИДОГРЕЛ

В крупных исследованиях по изучению эффективности клопидогрела, в частности CURE и CREDO, в большинстве случаев препарат назначали за несколько дней до проведения

инвазивных вмешательств, и такая терапия приводила к снижению частоты ишемических осложнений по сравнению с плацебо [1, 2]. При этом специальной задачи сравнения раннего назначения клопидогрела и назначения непосредственно перед вмешательством в этих исследованиях не было. В исследовании CURE более 80% больных, а в CREDO все больные, включая группу плацебо, получали тианопиридины после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 1 мес. в открытом режиме [3, 4]. Прогноз у больных с ранним началом терапии клопидогрелом был лучше, чем в контрольной группе, даже с учетом приема клопидогрела в течение 1 мес. после ЧКВ, что позволило косвенно судить о преимуществе такого подхода. Эти данные в значительной степени послужили основанием для включения в официальные рекомендации положения о назначении клопидогрела у больных с подозрением на ОКС при первом медицинском контакте, т.е. перед ЧКВ. Вместе с тем существует ряд аргументов в пользу того, что CURE и CREDO не могут служить серьезными доказательствами пользы предварительного назначения клопидогрела:

- Относительно короткий период приема клопидогрела в контрольной группе.
- Данные получены на основании субанализа (основная цель была другая).
- Ранняя инвазивная тактика использовалась редко (в основном ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) выполняли через 1 нед. и позднее) [5].

До появления результатов CURE и CREDO клопидогрел и тиклопидин назначали в конце процедуры ЧКВ после установки стента [6, 7].

Проведено два относительно небольших рандомизированных исследования, в которых изучали пользу от предварительного назначения клопидогрела у больных с ОКС. В исследование ARMYDA-5 PRELOAD включили 409 больных,

39% из которых – с ОКС. Больные рандомизированы на раннее назначение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг за 4–8 ч до ЧКВ и назначение клопидогрела в ангиографической лаборатории непосредственно перед проведением ЧКВ. Частота серьезных ишемических осложнений к 30-му дню (кардиальная смерть, инфаркт миокарда (ИМ), незапланированная реваскуляризация) не отличалась между группами, т.е. польза от раннего назначения не показана [8]. В рандомизированном исследовании CAPTIM (337 пациентов) сравнивали назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг догоспитально и после КАГ, когда принято решение о проведении первичного ЧКВ [9]. Основная конечная точка – достижение кровотока TIMI 2/3 по данным исходной ангиографии. Разница по времени инициации терапии клопидогрелом между группами составила 47 мин. Частота кровотока TIMI 2/3 не зависела от времени назначения препарата. В группе раннего назначения клопидогрела реже развивались ишемические осложнения (смерть, повторный ИМ, экстренная реваскуляризация) – 3% и 7%, но различия не достигали статистической значимости ($p = 0,09$). Частота тяжелых кровотечений была одинаковой. Следовательно, в рандомизированных исследованиях польза от раннего назначения клопидогрела не показана.

В 2008 г. опубликованы результаты мета-анализа 21 небольшого рандомизированного исследования (всего 8429 больных), в котором показано, что назначение клопидогрела до проведения ЧКВ у больных с ОКСпСТ приводит к увеличению частоты достижения кровотока TIMI 2/3 на исходной ангиографии и положительно сказывается на клинических исходах. По данным крупного испанского регистра ARIAM (9621 пациент), при раннем назначении клопидогрела больным с ОКСпСТ значительно снижается риск повторного инфаркта и тромбоза стента и смертности. При этом повышается риск неопасных кровотечений. В то же

время в группе ОКСбпСТ пользы от предварительного назначения клопидогрела не отмечено [10]. В крупном шведском регистре SCAAR (13 847 пациентов) также показано, что у больных с ОКСпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ, в случае назначения клопидогрела догоспитально частота смертельных исходов и ИМ была ниже по сравнению с таковой у больных, которые получили препарат в стационаре [11]. По данным крупного многоцентрового австрийского регистра (5955 больных), при назначении клопидогрела до прибытия в инвазивный центр для проведения первичного ЧКВ госпитальная смертность была ниже по сравнению с таковой у больных, которые получили клопидогрел перед ЧКВ – 3,5% и 6,1%, $p = 0,01$ [12]. Данные наиболее масштабного объединенного анализа были опубликованы в 2012 г. Изучили результаты 7 рандомизированных исследований и 8 обсервационных исследований (регистров) – всего 37 814 больных с хронической ИБС, ОКСпСТ и ОКСбпСТ [13]. Согласно проведенному анализу, предварительная терапия клопидогрелом не приводила к достоверному снижению смертности, но снижался риск тяжелых ишемических осложнений (ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация) – 9,83% и 12,35%. Увеличения риска серьезных кровотечений при раннем назначении клопидогрела не было. В Польше на основании данных национального регистра National Registry of Drug-Eluting Stents (NRDES) изучили преимущество догоспитального назначения клопидогрела у больных с ИМпСТ в реальной клинической практике [14]. В анализ включили 1667 больных, из них 1215 (73%) получили препарат догоспитально, 452 (27%) – во время проведения ЧКВ. При раннем назначении клопидогрела по данным исходной КАГ чаще отмечались восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (TIMI 2–3) и менее выраженный внутрикoronарный тромбоз. Частота достижения оптимальной реперфузии (TIMI 3), перипроцедурные осложнения,



ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ*

Эффидент – 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 5,491/10,98 мг, соответствует прасугрелу (исходявнно) 5,000/10,00 мг.

Показания к применению. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика; пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМБС/СТ), которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика. Пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМБС/СТ), которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (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 ежедневно поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБС/СТ, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрескожной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать аспирин/ацетилсалициловую кислоту (75–225 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется 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 в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг могут рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В 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; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при петлической язве); предшествующее нарушение мозгового кровообращения (ТНМИ) или

инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Общие указания. Тромбоэмболическая тромбоцитарная 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 лихорадкой. 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, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии внешних признаков. У пациентов с ИМБС/СТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиопластикой, увеличился риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрескожной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек. Сообщалось о случаях гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиапиридином в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Взаимодействие с оральными контрацептивами. Увеличение 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. Другие препараты, влияющие на свертываемость крови. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23 % снижал эффект гидрокобупролола – метаболита бутроптола, образованного гидрокобупролом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически вы-

раженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изофермента цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H₂-рецепторов желудочной кислоты.

Беременность и период грудного вскармливания.

Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекращать 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.

Побочное действие.

Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов). Кровотечение не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации ТММ (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие интродных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единиц)), малые кровотечения по ТММ. Кровотечение, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации ТММ, малые кровотечения по классификации ТММ, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в глаз.

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 чувств, клетки и соединившие. Часто (>1% и <10%); носовое кровотечение; насморк (>0.1% и <1%); кровянистые. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%); желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%); ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематоэзия), забрюшинное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); эритема. Нарушения со стороны почек и мочеиспускательного тракта. Часто (>1% и <10%); гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%); гематома в месте пунктирования сосуда, кровотечение в месте пунктирования. Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%); ушиб; нечасто (>0.1% и <1%); подкожная гематома; кровотечение 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 х 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%. Тромбоэмболическая пурпура встречалась с частотой <0.01%.

Перезировка. Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 кадензацинфидофу (А10) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

«Сервье», Россия, www.servier.ru
Номер регистрационного удостоверения:



в частности, no-reflow, частота проведения тромбоэкстракции и введения блокаторов Пв/Ша рецепторов не отличались между группами. В течение 1 года наблюдения количество осложнений (смертность, повторный инфаркт, тромбоз стента, повторная реваскуляризация) в обеих группах достоверно не отличалось. Таким образом, результаты регистров, которые отражают реальную клиническую практику, противоречивы и не позволяют однозначно говорить о пользе раннего назначения клопидогрела у больных с ОКСпСТ. При ОКСбпСТ преимущество раннего назначения клопидогрела не показано. При этом нельзя исключить, что в группе ОКСпСТ ранний прием клопидогрела свидетельствует о более высоком качестве лечения в соответствии с официальными рекомендациями, в которых в течение длительного времени присутствовало положение о необходимости назначать ингибитор P2Y12 при первой возможности. Так или иначе в экспертном сообществе результаты регистров при отсутствии убедительных данных рандомизированных исследований не воспринимаются как исчерпывающие доказательства необходимости раннего назначения клопидогрела.

ТИКАГРЕЛОР

На настоящий момент проведено одно крупное многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности догоспитального назначения тикагрелора у больных с ОКСпСТ. В 2014 г. опубликованы результаты исследования IV фазы ATLANTIC – в нем изучалось оптимальное время назначения тикагрелора у больных с ОКСпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ [15]. Сравнивали догоспитальное назначение тикагрелора и назначение в стационаре. В исследование включено 1862 больных. Период наблюдения составил 30 дней. Первичные конечные точки – снижение подъема сегмента ST $\geq 70\%$ до проведения ЧКВ и отсутствие достижения 3-й степени

кровотока в пораженной артерии по критериям TIMI по данным первичной ангиографии. Между группами больных, получавших препарат на догоспитальном или госпитальном этапах, не наблюдалось статистически значимых различий в отношении первичных конечных точек. Исследование ATLANTIC не было специально направлено на анализ клинических исходов, тем не менее не наблюдалось различий между группами в отношении смерти, ИМ, инсульта, экстренной реваскуляризации. В то же время в первые 24 ч отличия по клиническим конечным точкам были достоверны в пользу раннего назначения [16]. Введение препарата на догоспитальном этапе сопровождалось значительным снижением риска тромбоза стента в течение 24 ч после ЧКВ (0% и 0,8%; $p = 0,0078$) и 30 сут (0,2% и 1,2%; $p = 0,023$). Положительное влияние на риск тромбоза стента было наиболее выражено, если время от начала симптомов до первого медицинского контакта не превышало 3 ч [17]. Частота смерти от всех причин была выше в группе догоспитального назначения тикагрелора (различия в первые сутки достоверны, через 30 дней достоверной разницы нет). Почти во всех случаях причинами смерти были кардиогенный шок, остановка сердца или разрыв сердца, а не кровотечение или ишемические осложнения. При этом отсутствовали различия в частоте геморрагических осложнений между группами пациентов, получавших антиагрегант на догоспитальном или госпитальном этапах. Не было отмечено гендерных различий при анализе эффективности и безопасности догоспитального назначения тикагрелора [18]. Недавно опубликованы результаты дополнительного анализа исследования ATLANTIC, касающегося преимуществ догоспитального назначения тикагрелора у пожилых больных (старше 75 лет) [19]. Риск тяжелых кардиальных осложнений у пожилых больных был в несколько раз выше, чем у молодых. Пользы от раннего назначения тикагрелора у пожилых

не отмечено. При интерпретации результатов ATLANTIC важно заметить, что средняя разница по времени при назначении тикагрелора между двумя стратегиями лечения составила всего 31 мин. В реальной клинической практике этот временной отрезок, как правило, больше. Так или иначе не удалось доказать преимущество догоспитального назначения тикагрелора. С другой стороны, нет оснований считать догоспитальное назначение более рискованным, поэтому можно проводить терапию тикагрелором на любом этапе лечения. В 2018 г. опубликованы данные шведского регистра SWEDENHEART (7433 больных). 5438 больных с ОКСпСТ получили тикагрелор заранее, 1995 больных – в ангиографической лаборатории [20]. Частота неблагоприятных событий (общая смертность, ИМ, тромбоз стента, серьезные кровотечения) к 30-му дню не отличалась между группами. Данные регистра говорят о том, что предварительное назначение тикагрелора не увеличивает риск кровотечений, т.е. безопасно, но не приносит особой пользы.

ПРАСУГРЕЛ

На сегодняшний день проведено одно крупное рандомизированное исследование, направленное на изучение преимущества раннего назначения прасугрела у больных с ОКСбпСТ по сравнению с назначением препарата перед ЧКВ. В исследование ACCOAST включено 4033 больных с ОКСбпСТ с повышенным уровнем тропонина, т.е. с ИМбпСТ [21]. Всем больным проводилась КАГ через 2–48 ч после рандомизации, в последующем инвазивное лечение – ЧКВ или АКШ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой прасугрел в дозе 30 мг назначали до проведения КАГ и еще 30 мг после КАГ при наличии показаний для ЧКВ; во второй группе (контрольной) прасугрел назначали в дозе 60 мг после КАГ при наличии показаний для ЧКВ. Через 7 и 30 дней наблюдения не было

отмечено различия между группами в количестве первичных конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, потребность в экстренной реваскуляризации, необходимость применения ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов). Предварительное назначение прасугрела приводило к увеличению риска тяжелых кровотечений по классификации TIMI к 7-му и 30-му дню – 2,6% и 1,4%; 2,8% и 1,5%; $p < 0,05$. Разницы по частоте фатальных кровотечений не было. После публикации результатов ACCOAST концепция догоспитального назначения ингибиторов P2Y12 при кажущейся для многих самоочевидности стала нуждаться в доказательстве. Прасугрел однозначно не рекомендуется назначать догоспитально больным с ОКСбпСТ. После публикации ACCOAST проведен крупный метаанализ (32 383 пациента) рандомизированных исследований и регистров, где изучалось раннее назначение тиенопиридинов – клопидогрела и прасугрела больным с ОКСбпСТ [22]. Тактика предварительного назначения клопидогрела не приводила к снижению смертности, тромбоза стента, инсульта, экстренной реваскуляризации. В то же время на 30–45% увеличивалась вероятность тяжелых кровотечений. Результаты для клопидогрела и прасугрела не отличались.

В исследовании TRITON-TIMI-38 сравнивали эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у больных с ОКС, которым проводилось ЧКВ. Оба препарата в 75% случаев назначали во время и после ЧКВ [23]. При этом частота ишемических осложнений была не выше, чем при назначении ингибиторов P2Y12 заранее (по данным других исследований). Таким же образом, основываясь на том, что преимущество предварительного назначения ингибиторов P2Y12 у больных с ОКСбпСТ не доказано, в настоящее время проводится многоцентровое исследование EARLY, в котором сравнивают экстренную инвазивную тактику (ЧКВ в течение 2 ч от госпитализации) и ЧКВ через 12–72 ч. В обоих

случаях больные не будут получать ингибиторы P2Y12 перед вмешательством [24], т.е. такая практика считается обоснованной и приемлемой. Это подтверждают результаты небольшого observational исследования (299 больных), проведенного во Франции, в котором изучали частоту ишемических событий и кровотечений в случае назначения ингибиторов P2Y12 больным с хронической ИБС и ОКСбпСТ во время проведения КАГ при наличии показаний к ЧКВ [25]. За 30-дневный период наблюдения не было ни одного случая тромбоза стента. Частота ишемических осложнений и кровотечений была низкой.

Вопрос о целесообразности раннего назначения ингибиторов P2Y12 актуализировался после появления парентерального тиенопиридина короткого действия кангрелора (незарегистрированного в РФ на данный момент), который после внутривенного введения начинает действовать через несколько минут, его действие прекращается вскоре после окончания введения. Смысл предварительного назначения ингибиторов P2Y12 в этом случае практически сводится к нулю. Кангрелор позволяет избежать необоснованного назначения мощных дезагрегантов и дает возможность проводить в ранние сроки АКШ при наличии показаний. Использование кангрелора поддерживается в международных рекомендациях на уровне IIb, основываясь на результатах исследования CHAMPION PHOENIX [26].

Встает резонный вопрос: почему, несмотря на неоспариваемую важность быстрого и эффективного подавления функции тромбоцитов у больных с ОКС, не удается убедительно показать преимущество догоспитального назначения дезагрегантов? Возможно, ответ на этот вопрос в какой-то степени кроется в особенностях фармакокинетики ингибиторов P2Y12. Даже при назначении клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг больным с ОКС высокая

остаточная реактивность тромбоцитов через 2 ч фиксируется не менее чем у 2/3 больных. Это связывают в том числе с замедленной абсорбцией препарата в кишечнике у больных с ОКС [27]. Новые представители ингибиторов P2Y12 тикагрелор и прасугрел начинают действовать быстрее и в большей степени подавляют агрегацию по сравнению с клопидогрелом. Быстрое начало действия продемонстрировано в основном на здоровых добровольцах и больных со стабильной стенокардией [28, 29]. У больных с ОКС действие препаратов начинается позже. В рандомизированном исследовании при сравнении тикагрелора и прасугрела у больных с ОКСбпСТ, которым проводилось первичное ЧКВ, оказалось, что только у 46% больных, которые получили тикагрелор, и у 35% больных, получивших прасугрел, через 2 ч определялось адекватное подавление функции тромбоцитов [30]. В исследовании RAPID у больных с ОКСбпСТ агрегационная способность тромбоцитов, измеренная через 2 ч после назначения нагрузочной дозы, была сохранена у 44% больных на фоне прасугрела и у 60% – на фоне тикагрелора. В исследовании FABOLUS PRO отмечено субоптимальное подавление агрегации у больных с ОКС через 2 ч после назначения 60 мг прасугрела [31]. Достаточное подавление агрегации тромбоцитов было достигнуто только через 3 ± 2 ч в группе прасугрела и через 5 ± 4 ч в группе тикагрелора [32]. Таким образом, у большинства больных с ОКС действие новых дезагрегантов реализуется со значительной задержкой. Вместе с тем известно, что при хорошо организованной маршрутизации и госпитальной логистике ЧКВ удается провести в более ранние сроки, чем через 2 ч после догоспитального назначения ингибитора P2Y12. Следовательно, даже при раннем назначении дезагреганта на момент ЧКВ действие препарата в полной

мере не реализуется, а значит, в догоспитальном назначении нет особого смысла. Об этом следует знать и при антитромботическом сопровождении ЧКВ ориентироваться на парентеральные антикоагулянты и антиагреганты.

В последних официальных рекомендациях Российского, Европейского и Американского обществ кардиологов обращают внимание на отсутствие серьезной доказательной базы и необходимость проведения дополнительных исследований, в связи с этим отсутствуют указания на необходимость догоспитального назначения ингибиторов P2Y12 у больных с ОКС. Ниже представлены цитаты из официальных рекомендаций, касающиеся рассматриваемой темы.

Российские рекомендации по лечению больных с ОКСбпST 2015 г.: *«Когда назначать ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов больному с ОКСбпST? При неинвазивном лечении следует назначить ингибитор P2Y12 рецепторов после того, как диагноз будет подтвержден. Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y12 рецепторов до диагностической КАГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпST, нет. Прасугрел нельзя использовать до принятия решения о коронарном стентировании».*

Европейские рекомендации по лечению больных с ОКСбпST 2015 г. [33]: *«Оптимальное время назначения клопидогрела и тикагрелора больным с ОКСбпST, которым планируется инвазивная стратегия лечения, адекватно не изучено. Рекомендации против предварительного назначения этих медикаментов нет. На основании результатов ACCOAST предварительное назначение прасугрела не рекомендовано. Если планируется консервативное лечение, ингибиторы P2Y12 рекомендованы при отсутствии противопоказаний сразу после подтверждения диагноза».*

Европейские рекомендации по лечению больных с ОКСпST 2017 г. [34]: *«Доказательная база по вопросу, когда начинать терапию*

ингибиторами P2Y12-рецепторов при ИМнST, ограничена. Несмотря на недостаточные доказательства преимущества раннего назначения ингибиторов P2Y12-рецепторов, в Европе сложилась практика назначения этих препаратов догоспитально, на основании фармакокинетических данных. ... Тем не менее в случае, если диагноз ИМнST неясен, представляется оправданным назначение ингибиторов P2Y12-рецепторов после уточнения коронарной анатомии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обсуждении вопроса о раннем назначении ингибиторов P2Y12 следует отдельно рассматривать догоспитальное назначение и назначение в стационаре заранее перед ЧКВ. Диагностические возможности на этапе СМП ограничены. Более того, перед бригадой СМП не стоит задача постановки окончательного диагноза. Достаточно подозрения на наличие ОКС, чтобы в обязательном порядке госпитализировать больного в профильный стационар. Особенно велика вероятность диагностической ошибки в случае ОКСбпST, когда клиническая картина и изменения на ЭКГ не обладают высокой специфичностью. По сравнению с ОКСпST при подозрении на ОКСбпST диагноз впоследствии подтверждается гораздо реже – не более чем в 50% случаев. Нередко мощные антиагреганты назначают в ситуациях, когда они абсолютно противопоказаны (ЖК-кровотечения, расслаивающая аневризма аорты и т.д.). Необоснованное назначение ингибиторов P2Y12 в случае диагностирования ряда острых заболеваний, которые первоначально принимали за ОКС, может приводить к фатальным кровотечениям. С другой стороны, назначение ингибиторов P2Y12 препятствует проведению экстренных оперативных вмешательств в случаях, когда для них есть витальные показания. Примерно у 10% больных с ОКСбпST по данным КАГ определяется тяжелое многососудистое поражение, при котором показано

проведение АКШ. У больных, которые получили нагрузочную дозу ингибитора P2Y12, риск кровотечений во время операции крайне высок, в большинстве случаев приходится откладывать вмешательство на 5–7 дней. При невозможности стабилизации состояния больного с помощью консервативной терапии такая задержка может иметь трагические последствия.

Основные выводы:

1. Раннее/догоспитальное назначение ингибиторов P2Y12 больным с ОКСпST можно рассматривать при соблюдении двух условий: нет сомнений в диагнозе (характерная клиническая картина и типичные изменения ЭКГ); существуют согласованность между догоспитальным звеном и инвазивным стационаром и высокая вероятность проведения экстренного ЧКВ. При этом неназначение P2Y12

ингибитора до ЧКВ не может являться причиной задержки вмешательства.

2. С учетом отсутствия доказательной базы, гетерогенности больных, высокой вероятности диагностической ошибки на догоспитальном этапе, относительно невысокой частоты экстренных коронарных вмешательств раннее/догоспитальное назначение ингибиторов P2Y12 больным с ОКСбпST до получения дополнительной информации представляется нецелесообразным, особенно бригадами СМП.

3. Нет оснований включать догоспитальное назначение ингибиторов P2Y12 в перечень критериев качества лечения больных с ОКС и, соответственно, нельзя считать неназначение ингибиторов P2Y12 тактической ошибкой.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494–502.
2. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd, Fry E.T., DeLago A., Wilmer C., Topol E.J. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2411–2420.
3. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K., Malmberg K., Rupprecht H., Zhao F., Chrolavicius S., Copland I., Fox K.A. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358: 527–533.
4. Steinhubl S.R., Berger P.B., Brennan D.M., Topol E.J. CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 939–943.
5. Collet J.-Ph., Silvain J., Bellemain-Appaix A., Montalescot G. Pretreatment with P2Y12 Inhibitors in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome: An Outdated and Harmful Strategy. *Circulation.* 2014; 130: 1904–1914.
6. Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schühlen H., Blasini R., Hadamitzky M., Walter H., Zitzmann-Roth E.M., Richardt G., Alt E., Schmitt C., Ulm K.A. Randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1084–1089.
7. Giambartolomei A., Diver D.J., Lasorda D.M., Williams D.O., Pocock S.J., Kuntz R.E. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1665–1671.
8. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., Gatto L., Colonna G., Montinaro A. ARMYDA-5 PRELOAD. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for

- Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 10; 56(7): 550–557. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.067.
9. Zeymer U., Arntz H.-R., Mark B., Fichtlscherer St., Werner G., Schöller R., Zahn R., Diller F., Darius H., Dill Th., HuberClin K. Efficacy and safety of a highloading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Res Cardiol*. 2012; 101: 305–312.
 10. Almendro-Delia M., Almendro-Delia M., Almendro-Delia M., Gonzalez-Torres L., Garcia-Alcantara Á., Reina-Toral A. et al., on behalf of the ARIAM-Andalucía Group. Prognostic Impact of Clopidogrel Pretreatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Managed Invasively. *The American Journal of Cardiology*. 2015 April 15; 115(Issue 8): 1019–1026.
 11. Koul S., Smith J.G., Scherstein F., James S., Lagerqvist B., Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2989–2997. doi: 10.1093/eurheartj/ehr202.
 12. Dörler J., Edlinger M., Hannes F., Alber H.F., Altenberger J., Benzer W. et al. Clopidogrel pretreatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2011 December 1; 32(Issue 23): 2954–2961.
 13. Bellemain-Appaix A., O'Connor S.A., Silvain J. et al. for the ACTION group. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308(23): 2507–2516. doi: 10.1001/jama.2012.50788.
 14. Rakowski T., Siudak Z., Dziewierz A., Sawina A., Dudek D. Prehospital Clopidogrel Administration in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary PCI: Real-Life Experience From the Multicenter NRDES Registry. *J Invasive Cardiol*. 2016 Jun; 28(6): E56-8.
 15. Montalescot G., van 't Hof A.W., Lapostolle F. et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11; 371(11): 1016–1027.
 16. Montalescot G., van 't Hof A.W., Bolognese L. et al. Effect of Pre-Hospital Ticagrelor During the First 24 h After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The ATLANTIC-H² Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Apr 11; 9(7): 646–656.
 17. Bagai A., Goodman S.G., Cantor W.J., Vicaut E., Bolognese L., Cequier A., Chettibi M., Hammett C.J., Huber K., Janzon M., Lapostolle F., Lassen J.F., Merkely B., Storey R.F., Ten Berg J.M., Zeymer U., Diallo A., Hamm C.W., Tsatsaris A., El Khoury J., Van't Hof A.W. Duration of ischemia and treatment effects of pre- versus in-hospital ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the ATLANTIC study. Montalescot G. *Am Heart J*. 2018 Feb; 196: 56–64. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.021. Epub 2017 Nov 4.
 18. Venetsanos D., Sederholm Lawesson S., Alfredsson J., Janzon M., Cequier A., Chettibi M., Goodman S.G., Van't Hof A.W., Montalescot G., Swahn E. Association between gender and short-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction participating in the international, prospective, randomised Administration of Ticagrelor in the catheterisation Laboratory or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) trial: a prespecified analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 21; 7(9): e015241. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015241.
 19. Collet J.P., Kerneis M., Lattuca B., Yan Y., Cayla G., Silvain J., Lapostolle F., Ecollan P., Diallo A., Vicaut E., Hamm C.W., Van 't Hof A.W., Montalescot G. The effect of prehospital P2Y₁₂ receptor inhibition in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: the ATLANTIC-Elderly analysis. *Euro Intervention*. 2018 Jul 3; pii: EIJ-D-18-00182. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00182.
 20. Koul S., Smith J.G., Götberg M., Omerovic E., Alfredsson J., Venetsanos D., Persson J., Jensen J., Lagerqvist B., Redfors B., James S., Erlinge D. No Benefit of Ticagrelor Pretreatment Compared With Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Mar; 11(3): e005528. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005528.
 21. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., Goldstein P., Hamm C., Tanguay J.F., ten Berg J.M., Miller D.L., Costigan T.M., Goedicke J., Silvain J., Angioli P., Legutko J., Niethammer M., Motovska Z., Jakubowski J.A., Cayla G., Visconti L.O., Vicaut E., Widimsky P. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12; 369(11): 999–

1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075. Epub 2013 Sep 1.
22. Bellemain-Appaix A., Kerneis M., O'Connor S.A. et al. Reappraisal of thienopyridine pretreatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349: g6269.
 23. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F.J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S.A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C.M., Antman E.M. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2001–2015.
 24. Lemesle G., Laine M., Pankert M., Puymirat E., Cuisset T., Boueri Z., Maillard L., Armero S., Cayla G., Bali L., Motreff P., Peyre J.P., Paganelli F., Kerbaul F., Roch A., Michelet P., Baumstarck K., Bonello L. Early versus delayed invasive strategy for intermediate- and high-risk acute coronary syndromes managed without P2Y12 receptor inhibitor pretreatment: Design and rationale of the EARLY randomized trial. *Clin Cardiol*. 2018 Jan; 41(1): 5-12. doi: 10.1002/clc.22852. Epub 2018 Jan 22.
 25. Lattuca B., Belardi D., Demattei C., Schmutz L., Cornillet L., Ledermann B., Macia J.C., Iemmi A., Gervasoni R., Roubille F., Cung T.T., Robert P., Messner-Pellenc P., Leclercq F., Cayla G. Safety of Percutaneous Coronary Intervention Without P2Y12 Inhibitor Pretreatment From a Cohort of Unselected Patients. *J Invasive Cardiol*. 2018 Jul 15; pii: JIC2018715-2.
 26. Bhatt D.L., Stone G.W., Mahaffey K.W., Gibson C.M., Steg P.G., Hamm C.W., Price M.J., Leonardi S., Gallup D., Bramucci E., Radke P.W., Widimsky P., Tousek F., Tauth J., Spriggs D., McLaurin B.T., Angiolillo D.J., Genereux P., Liu T., Prats J., Todd M., Skerjanec S., White H.D., Harrington R.A. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1303–1313.
 27. Heestermans A.A., van Werkum J.W., Taubert D. et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res*. 2008; 122: 776–781.
 28. Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2008; 29: 21–30.
 29. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K. et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009; 120: 2577–2585.
 30. Alexopoulos D., Xanthopoulou I., Gkizas V., Kassimis G., Theodoropoulos K.C., Makris G., Koutsogiannis N., Damelou A., Tsigkas G., Davlouros P., Hahalis G. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 797e804.
 31. Valgimigli M., Tebaldi M., Campo G. et al. Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 268–277.
 32. Parodi G., Valenti R., Bellandi B., Migliorini A., Marcucci R., Comito V., Carrabba N., Santini A., Gensini G.F., Abbate R., Antoniucci D. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1601e1606.
 33. 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). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267–315.
 34. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A.L.P., Cremonesi F., Goudevenos J.A., Halvorsen S. 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.

Поступила/Received 12.09.2018

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Серьезнейшей проблемой современной кардиологии является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Она является самой частой причиной смерти почти во всех развитых странах мира. О современных принципах терапии ИБС и мерах ее профилактики мы беседуем с руководителем отдела профилактической фармакотерапии Национального исследовательского центра профилактической медицины, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Юрьевичем Марцевичем.

– Сергей Юрьевич, как Вы оцениваете вклад ишемической болезни сердца (ИБС) в структуру заболеваемости и смертности в России и в общемировом масштабе?

– Эта чрезвычайно важная проблема обсуждалась на Европейском конгрессе кардиологов в Мюнхене (Германия) в августе этого года. Американский кардиолог Евгений Браунвальд сделал доклад о будущем кардиологии в ближайшие 10 лет, назвав важнейшим приоритетом проблему ИБС. Таким образом, даже на Западе, где достигли огромного прогресса в лечении и профилактике ИБС, этот вопрос значимости не теряет. В России он еще более актуален: это заболевание есть и еще долгое время будет находиться на первом месте по вкладу в смертность. Даже учитывая то, что за последнее время в РФ несколько снизились показатели смертности от ИБС, в абсолютных цифрах они все еще в несколько раз выше, чем в странах Западе. На второй план по показателям смертности вышли онкозаболевания, для борьбы с которыми делается очень много, но количество людей, умирающих от ИБС и онкозаболеваний, несопоставимо. Поэтому все, что связано с профилактикой, выявлением и лечением больных ИБС, крайне актуально.



Сергей Марцевич

– Как можно описать пациента с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий? На основании каких критериев можно отнести пациента к этой категории?

– Необходимо различать пациентов с риском развития ИБС и с уже развившейся ИБС. Факторы риска развития этого заболевания хорошо известны: артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного обмена, курение, малоподвижный образ жизни и тому подобное.

Развившуюся ИБС также необходимо ранжировать по степени риска. Наша великая беда в том, что диагноз ИБС превратился в некий штамп – врачи плохо ориентируются в том, что больные ИБС очень сильно различаются между собой. Между тем различия огромны даже по смертности: от 1–2 до 20% в год, фактически это как при разных заболеваниях. Я всегда держу у себя на столе книгу «Дифференцированное лечение хронической ИБС», написанную 50 лет назад классиками нашей кардиологии Л.А. Мясниковым и В.А. Метелицей, моим учителем. Конечно, в то время и препараты, и способы диагностики были другие. Но уже тогда Л.А. Мясников и В.А. Метелица сформулировали принцип дифференцированного подхода к лечению. К сожалению, наметившаяся сегодня тенденция к стандартизации лечения больного ИБС выражается в примерно одинаковом

для всех обследовании, в лечении по шаблону. Практически всем пациентам с ИБС стали делать коронарографию, что совершенно не нужно. Если при коронарографии выявляют стенозы той или иной степени, то почти всем проводят стентирование, хотя более чем в половине случаев оно не нужно, а иногда и вредно. Я бы сказал, что стратификация риска больных ИБС – это важнейший этап, этим должен владеть каждый практический врач.

Критерии стратификации высокого риска таковы. Первый: тяжесть самой ИБС, то есть выраженность стенокардии, ее класс. Это достаточно банальная вещь, но о ней стали забывать. Класс стенокардии зачастую ставится абсолютно формально и бездумно, хотя он говорит о многом. Второй: наличие перенесенного инфаркта миокарда, в несколько раз ухудшающего прогноз болезни. Третий: наличие ХСН, еще более ухудшающей прогноз. Четвертый: наличие сопутствующих заболеваний – сахарного диабета и других некардиологических заболеваний, в значительной степени ухудшающих прогноз. Таким образом, лечение должно быть совершенно разным для больных с одним и тем же диагнозом, но с разным риском развития осложнений.

– Каковы особенности российской популяции пациентов в сравнении с данными международных регистров?

– Вопрос очень непростой. Ведение регистров у нас только внедряется. Наш центр одним из первых начал пропагандировать их и реально выполнять. Сейчас мы ведем регистры ИМ, ОКС и ХИБС. Правда, пока нет всеобъемлющих российских регистров, которые позволили бы напрямую сравнить наших больных с больными из западных регистров. Тем не менее выборочные данные позволяют сказать, что российский больной более тяжелый: у него чаще встречаются осложнения, ХСН, высокая коморбидность, плохой прогноз заболевания. Видимо, это

объясняется тем, что уровень первичной и вторичной профилактики, лекарственной и нелекарственной, не всегда высок. В наших регистрах мы также отслеживаем отдаленные показатели смертности, что не всегда делают даже на Западе. Наш центр единственный в России проводит исследования, касающиеся пяти- и семилетней выживаемости больных. Результаты исследований в городе Люберцы (Московская область) продемонстрировали, что отдаленный прогноз у больных, перенесших ИМ, очень тяжелый – через 3 года умирают почти 50% больных. Это реальная практика, к сожалению. Нам предстоит проделать огромный путь к повышению качества вторичной профилактики у больных, перенесших ИМ, в первую очередь – лекарственной.

– Каковы основные направления эволюции терапевтических подходов к ИБС? Какие перспективные направления терапии ИБС можно выделить?

– На прошедшем в Мюнхене конгрессе был представлен доклад, анализирующий шведский регистр больных ИБС, перенесших ИМ. По данным этого регистра, показатели смертности интенсивно снижались с 1995 по 2005 год, что было связано с активным внедрением новых терапевтических подходов конца XX века, таких как ангиопластика в остром периоде ОКС, статины, ингибиторы АПФ, тромболитики. А с 2005 года показатели смертности перестали снижаться, так как за последние 10 лет особых прорывов в терапии ИБС не произошло. Сейчас мы только ждем, когда появится что-то новое, и пытаемся использовать уже имеющиеся препараты в новом качестве. Однако в России проблема заключается в другом: нам пока очень трудно внедрить разработки рубежа XX – XXI веков, наши показатели далеки от западных. Все российские регистры демонстрируют, что терапия статинами и другими группами лекарственных препаратов

внедряется недостаточно. Я вижу задачу в том, чтобы ввести это в реальную практику, чтобы реализовать все написанное в наших клинических рекомендациях.

– Как Вы оцениваете роль антитромботической терапии в лечении ИБС? Каковы результаты основных исследований эффективности пероральных антикоагулянтов в терапии ИБС?

– Две большие группы препаратов – антиагреганты и антикоагулянты по-разному предотвращают тромбоз. Лет 30 назад ставился вопрос о широком применении антикоагулянтов, особенно у больных, перенесших ИМ. Когда я учился, не было даже варфарина, и антикоагулянты были достаточно примитивные, тем не менее нас учили назначать их после ИМ. Не могу сказать, насколько это было эффективно, так как крупные исследования тогда не проводились. С появлением антиагрегантов и соответствующих доказательных исследований ситуация сильно изменилась. И терапия антиагрегантами – сначала аспирином, а затем в сочетании с другими препаратами – стала стандартом, особенно в комбинации и после ОКС. Не так давно возродилась идея использования антикоагулянтов у больных ИБС, не имеющих фибрилляции предсердий (ФП). Появились новые оральные антикоагулянты. Особый интерес к ним возник после опубликования результатов крупного исследования COMPASS, одного из немногих, закончившихся положительным результатом. Сейчас многие исследования заканчиваются отрицательно: гипотеза, положенная в основу исследования, не подтверждается. Целью исследования COMPASS было проследить отдаленные исходы у больных ИБС с высоким риском развития осложнений, получающих в дополнение к основной терапии ривароксабан в небольшой дозе – 2,5 мг 2 раза в сутки. Было 3 группы – только антикоагулянт, вторая – только антиагрегант,

третья – комбинация ривароксабана и аспирина. Оценивались риск развития ИМ, других серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смертность. Наилучший результат показала третья группа. Е. Браунвальд назвал результаты этого исследования одним из серьезных прорывов в антитромботической терапии. Пока еще идет дискуссия, как внедрить результаты этого исследования в реальную клиническую практику. Врача в первую очередь необходимо научить оценивать риск для каждого конкретного больного и понимать, в каком случае следует добавлять этот препарат к основной терапии. К сожалению, практические врачи пока плохо этим владеют. Требуются обучение врачей и, возможно, какие-то административные меры. Хотя это не всегда помогает. Например, врачей заставили ставить диагноз АГ с указанием риска – вроде бы благородная цель. Но на практике диагноз ставится формально и совершенно бездумно. Я боюсь, что и с ИБС может получиться так же. Когда врачи научатся правильно оценивать риск, тогда они четко увидят больных, которые могут получить пользу от добавления к терапии антикоагулянта, в частности ривароксабана, – ведь только для него сегодня имеется доказательная база.

– Существует ли проблема приверженности антитромботической терапии у пациентов с ИБС?

– Терапии привержены далеко не все. Многие досрочно прекращают применение двойной антиагрегантной терапии, иногда, к сожалению, это делается по инициативе врачей поликлиник. Врач не всегда назначает антикоагулянт в соответствии с инструкцией, а больной не всегда следует предписаниям врача. Здесь очень важно доверие пациента к врачу, а также то, насколько лекарство отвечает требованиям, которые больной предъявляет к терапии. Например, важна кратность применения. Современный антиагрегант тикагрелор принимается 2 раза в сутки,

что является его существенным недостатком. Исследование, в котором этот препарат применялся 2 года, четко показало, что на второй год приема очень многие больные отказались от него из-за неудобного режима применения, в связи с чем, возможно, это исследование дало отрицательный результат. Препараты с однократным приемом имеют явное преимущество, приверженность к ним в 3 раза выше. Среди антикоагулянтов преимуществом для больных с ИБС и ФП обладает ривароксабан, который принимают 1 раз в сутки. Если же он используется в малой дозе для больных с ИБС без ФП, то принимается 2 раза в сутки, что тоже может создать определенную проблему.

– Каково ваше мнение о роли ацетилсалициловой кислоты, двойной антиагрегантной терапии, продленной терапии в лечении ИБС?

– Вопрос сложный и не имеющий однозначного ответа. Я уже упоминал исследование с тикагрелором, при проведении которого надеялись, что этот сильный антиагрегант сможет заменить аспирин и будет использоваться в течение 2 лет. Однако исследование дало отрицательный результат. Предпочтение остается за классической годовой двойной антиагрегантной терапией, где базовый препарат – аспирин, а второй – либо клопидогрел, либо тикагрелор, либо прасугрел. Выбор второго препарата зависит от того, с каким больным мы имеем дело. Если у него было простое стентирование, не связанное с обострением ИБС, то в качестве второго препарата, как правило, используется клопидогрел, довольно старый и недорогой препарат. Если речь идет о больном, перенесшем ОКС и имевшем инвазивные вмешательства в острой фазе, то вторым препаратом назначают тикагрелор или прасугрел. Правда, оба препарата имеют определенные ограничения. Двукратный режим приема при длительной терапии может сыграть плохую роль. Сколько должна длиться антиагрегантная терапия? Если было стентирование, то все зависит от того, какой

стент использовался, если не было – от того, какой вид ИМ перенес больной. В среднем антиагрегантная терапия длится от 6 месяцев до одного года. Нужно ли продлевать ее до 2 лет? На сегодняшний день этот вопрос активно изучается, однозначного ответа пока нет.

– Существуют ли ограничения антикоагулянтной терапии при лечении ИБС у различных групп пациентов? Каковы ее дальнейшие перспективы?

– Исследование COMPASS показало, что комбинация ривароксабана и аспирина приводит к некоторому повышению риска кровотечений по сравнению с более простой терапией. Это вполне естественно, ведь антикоагулянт не может не повышать риск кровотечения, особенно когда он сочетается с антиагрегантом. Врач должен правильно оценить риск для больного, но при этом максимально предупредить возможность развития кровотечений, и современная медицина дает врачу такую возможность. В первую очередь нужно заниматься профилактикой кровотечений, а если они развиваются, то выявлять причину и грамотно справляться с ними. Например, на последнем конгрессе в Мюнхене рекомендовали в этом случае проводить у больного активный поиск онкологического заболевания. Как правило, кровотечения как осложнения ИБС предсказуемы, их можно предотвратить.

– Существуют ли нерешенные вопросы терапии ИБС? Каковы перспективы лечения пациентов?

– Я рекомендовал бы всем ознакомиться с докладом профессора Е. Браунвальда. Говоря о проблемах в терапии ИБС, которые нужно решить в ближайшие 10 лет, он выделил 3 основные. Во-первых, проблему улучшения диагностики ИБС. Здесь на первом плане стоит вопрос отказа от инвазивной диагностики ИБС, чего сейчас, к сожалению, мы не видим.

У нас есть неинвазивные методы диагностики, но коронарография остается «золотым стандартом». Профессор Е. Браунвальд, в свою очередь, видит вполне реальные перспективы использования современных неинвазивных методов с той же степенью точности. Эти методы весьма недешевы. Я не представляю, сколько будут стоить те методики, о которых он говорит. Вторую проблему он видит в улучшении предсказуемости развития ИБС. Не надо забывать о классических факторах риска, о которых мы говорили вначале, но к ним нужно добавить и оценку генетических факторов риска. Это сейчас активно обсуждается, но пока в клинической практике по определению генотипа человека невозможно предсказать развитие ИБС. Разработки есть, а в клинику конкретных рекомендаций пока никто не дает. Профессор Браунвальд считает, что это будет сделано уже в ближайшие 10 лет и предсказуемость ИБС значительно улучшится. И, наконец, третью проблему он видит в необходимости улучшения терапии атеросклероза, говоря о новых препаратах для гиполипидемической терапии, ингибиторах PCSK9 – препаратах эффективных, но не лишенных недостатков. Эти очень дорогие инъекционные препараты требуют введения 1–2 раза в месяц. Браунвальд считает реальной перспективой создания препарата с похожим механизмом действия, но который будет использоваться раз в полгода. Он называет конкретную молекулу, которая сейчас находится в разработке. Если такой препарат будет создан, его можно будет использовать и для ранней профилактики ИБС. Конечно, это очень заманчиво, но мне мало верится, что в ближайшие 10 лет мы получим этот препарат, хотя бы в клинической практике. Ингибиторы PCSK9 у нас уже есть, но эти препараты не всегда необходимы, они подходят для определенной категории больных, и проблем с их применением немало. Сейчас у нас неплохой набор классических

гиполипидемических препаратов, с помощью которого большинству больных можно подобрать терапию.

– Каковы, с Вашей точки зрения, основные проблемы первичной и вторичной профилактики ИБС? Каковы способы их решения?

– Как было сказано ранее, выявляемость ИБС и больных с высоким риском ее развития гораздо ниже желаемой. У нас есть центры здоровья, проводится диспансеризация – это благие начинания, но нужно понимать, насколько они действенны в реальности. В рамках нашего постоянно действующего проспективного регистра ОКС в Люберцах мы использовали довольно необычный прием. На всех больных заполняется специальная карта, в которой больные отвечают на разработанные нами вопросы, в частности: «Знаете ли вы, что в Люберецком районе Московской области существуют центры здоровья?». На этот вопрос положительно ответила только треть больных с уже развившимся ИМ, хотя задача этих центров – выявлять пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, то есть этих пациентов они не должны были пропустить. А пациентам, знавшим о существовании центра здоровья, задавался еще один вопрос: «Посещали ли вы этот центр здоровья?» В нашей выборке в 2015 году ни один больной не ответил положительно. Таким образом, центры здоровья сегодня не выполняют свои функции, о чем нужно честно говорить. Хотя еще раз подчеркну, что сама идея отличная. Я регулярно читаю лекции для врачей, которые занимаются профилактикой ИБС, и иногда после лекции не слышу от них никаких вопросов, что свидетельствует об отсутствии интереса у слушателей. Однако бывают исключения, изредка меня забрасывают вопросами. Это очень приятно. Надеюсь, таких примеров будет все больше.

Беседовали К.В. Кириллова, А.Н. Хитров, «Ремедиум»



DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-92-102>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ПЛАНОВОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО У БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Л. Комаров

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, 15А

Информация об авторе

Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414–72–77; e-mail: andrkomarov@mail.ru

Резюме

Представлен клинический разбор больного с фибрилляцией предсердий, подвергнутого плановому чрескожному коронарному вмешательству. Даны рекомендации по современным принципам диагностики, выбору оптимальной анти тромботической терапии при данной патологии.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, фибрилляция предсердий, многокомпонентная анти тромботическая терапия

Для цитирования: Комаров А.Л. Клиническое наблюдение: плановое чрескожное коронарное вмешательство у больного с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 92-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-92-102>

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

CLINICAL IMPRESSION: PLANNED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION

Andrei L. Komarov

Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552

Author credentials

Andrei Leonidovich Komarov – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Myasnikov Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: (495) 414–72–77; e-mail: andrkomarov@mail.ru

Abstract

The paper presents the clinical discussion of a patient with atrial fibrillation, who underwent a planned percutaneous coronary intervention. It also provides the recommendations for modern principles in diagnosis, the choice of optimal antithrombotic therapy in this pathology.

Keywords: percutaneous coronary intervention, atrial fibrillation, multicomponent antithrombotic therapy

For citing: Komarov A.L. Clinical impression: Planned percutaneous coronary intervention in a patient with atrial fibrillation. . *Atherothrombosis*. 2018; 2: 92-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-92-102>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Назначение многокомпонентной анти-тромботической терапии (АТТ), включающей антиагрегантные и антитромбоцитарные препараты, является одной из наиболее сложных задач в практике кардиолога и терапевта. Актуальность проблемы определяется относительно высокой потребностью в одновременном приеме данных лекарств. Так, около 15–20% больных, перенесших острый коронарный синдром и/или подвергнутых ЧКВ (и получающих в связи с этим стандартную антиагрегантную терапию), имеют сопутствующие показания для назначения антикоагулянтов (например, фибрилляцию предсердий – ФП) [1–3]. Известно также, что четверть больных, получающих постоянное лечение антикоагулянтами в связи с ФП, протезами клапанов сердца или венозными тромбоэмболическими осложнениями, имеют сопутствующую ИБС, наличие которой делает потенциально необходимым прием антитромбоцитарных лекарств [1–3].

Доказано, что аспирин и даже двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) не могут быть адекватной альтернативой антикоагулянтам у больных ФП с факторами риска развития артериальных тромбоэмболий. С другой стороны, в относительно «старых» исследованиях (ISAR, STARS) сочетание антагонистов витамина К (АВК) и аспирина (при отсутствии клопидогрела) недостаточно эффективно предотвращало случаи тромбоза стентов после ЧКВ. Все эти данные послужили причиной тому, что около 15 лет назад эксперты ведущих экспертных организаций стали рекомендовать «тройную» антитромботическую терапию (аспирином, клопидогрелом и АВК) для больных ФП, подвергаемых ЧКВ [4]. Основная проблема такого лечения заключалась в существенном увеличении крупных кровотечений, развитие которых оказывало очевидное негативное влияние на показатели смертности.

Все дальнейшие попытки обеспечить лучшую безопасность были связаны с уменьшением интенсивности антикоагуляции АВК за счет поддержания МНО в нижней границе целевого диапазона, назначением минимально эффективных доз аспирина, а также уменьшением продолжительности и даже отказом от тройной терапии. Одним из первых исследований в этой области стало WOEST-2013, продемонстрировавшее потенциальную возможность отказа от аспирина в составе многокомпонентной АТТ после ЧКВ [5]. Действительно, комбинация клопидогрела и АВК в сравнении с тройной АТТ ассоциировалась с меньшим риском кровотечений (ОР = 0,36; 95% ДИ = 0,260,50), меньшим риском всех ишемических событий (ОР = 0,60; 95% ДИ = 0,38–0,94) и достоверным снижением смертности (ОР = 0,39; 95% ДИ = 0,16–0,93). Еще одно исследование – ISAR-TRIPLE [6], опубликованное два года спустя, показало, что сокращение периода тройной АТТ с 6 месяцев до 6 недель приводило к уменьшению всех случаев кровотечений, не сказываясь при этом на развитии ишемических событий.

Таким образом, очевидной тенденцией последних лет стало сокращение срока назначения трех антитромботических препаратов после эпизода ОКС/ЧКВ. В последних рекомендациях по лечению больных ФП 2016 г. оптимальная продолжительность тройной АТТ после плановых и экстренных процедур ЧКВ была установлена на срок соответственно 1 и 6 месяцев [7]. При этом допускалось как удлинение, так и укорочение сроков тройной АТТ исходя из риска коронарных событий и кровотечений. Среди всех пероральных антикоагулянтов, назначаемых больным ИБС, наилучшая доказательная база до недавнего времени имела для АВК. Она включала как упомянутые выше «инвазивные» исследования WOEST и ISAR-TRIPLE, так и относительно старые исследования, например WARIS II [8], продемонстрировавшие

эффективность АВК в эпоху консервативного лечения ОКС.

Для прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) подобных доказательств не было. Тем не менее начиная с 2014 г. применение этих лекарств в обсуждаемых клинических ситуациях было официально допущено европейскими экспертами [9]. При этом, учитывая отсутствие достаточной доказательной базы, оставались открытыми вопросы выбора доз, продолжительности лечения и, наконец, самих препаратов, которые могли бы быть наиболее оптимальными в составе АТТ.

Последние годы ознаменовались завершением ряда крупных рандомизированных исследований, а также обновлением рекомендаций, посвященных проблеме ЧКВ у больных, имеющих потребность в приеме ОАК. В настоящей статье мы сочли возможным продемонстрировать современные подходы к выбору

оптимальной антитромботической терапии на примере больного с ФП, подвергаемого ЧКВ.

Больной А. 76 лет с ИБС и перенесенным в прошлом ИМ передней локализации (2010 г.) был госпитализирован в связи со снижением толерантности к нагрузке из-за стабильной стенокардии на уровне III ФК. В анамнезе – постоянная форма ФП (с 2010 г.) с высоким баллом CHA2DS2VASc (8 баллов), обусловленным пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии, сопутствующей ИБС и периферическим атеросклерозом, сахарным диабетом II типа, сердечной недостаточностью 2 ФК (по NYHA, ФВ ≈ 45%), а также перенесенным ишемическим инсультом в области базальных ядер справа в 2014 г. (см. данные МРТ – рис. 1). Оценка по шкале HASBLED равнялась 3 баллам (пожилой возраст, перенесенный инсульт, а также прием аспирина).

РИСУНОК 1. Клиническая характеристика больного
FIGURE 1. Clinical characteristics of the patient

Фибрилляция предсердий

CHA2DS2VASc = 8 баллов

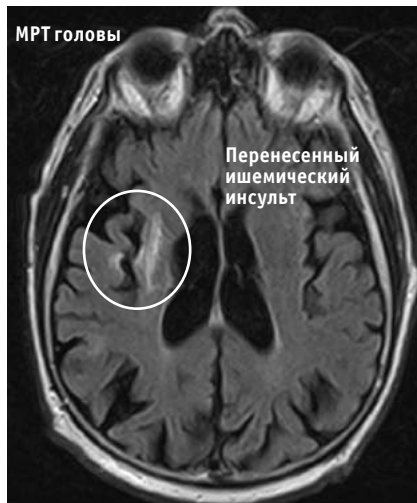
- Постоянная форма фибрилляции предсердий (нормо-, брадисистолия)
- Возраст 76 лет
- Гипертоническая болезнь 3-й ст., степень АГ 1, риск 4
- Сопутствующий атеросклероз (ИБС, сонные артерии, нижние конечности)
- ХСН 2 ФК (по NYHA), ФВ ≈ 45%
- Сахарный диабет II типа, компенсация
- СI Cr > 50 мл/мин
- НМК по ишемическому типу в области базальных ядер справа в 2014 г.

HASBLED = 3 балла

(пожилой возраст, перенесенный инсульт, прием аспирина)

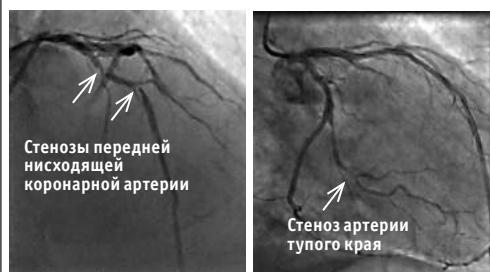
ИБС

- ИМ в анамнезе (передняя локализация)
- Стенокардия напряжения III ФК, снижение переносимости нагрузок в течение последних месяцев



- Монотерапия ОАК достаточна
- На старте НОАК лучше АВК
- При консервативной тактике лечения антиагреганты не нужны

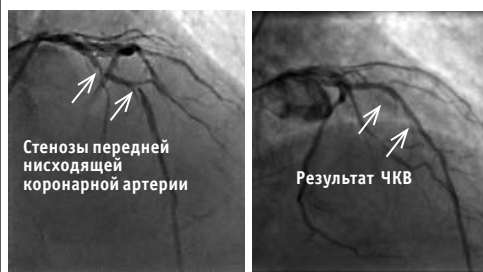
РИСУНОК 2А. Данные коронарографии
FIGURE 2A. Coronary angiography data



КАГ

Многососудистое поражение: стеноз передней нисходящей коронарной артерии – 95–99%, 1 диагональной артерии – 99%, артерии тупого края (крупная ветвь) – 90%, правой коронарной артерии – 50–70%

РИСУНОК 2Б. Результат ЧКВ
FIGURE 2B. Results of PCT



КАГ + ЧКВ ПНА (2 стента нового поколения)

Многососудистое поражение: стеноз передней нисходящей коронарной артерии – 95–99%, 1 диагональной артерии – 99%, артерии тупого края (крупная ветвь) – 90%, правой коронарной артерии – 50–70%

На момент госпитализации получал терапию бета-блокаторами, статинами, ингибиторами АПФ, дозы которых в целом соответствовали «целевым». Значимого нарушения функции почек не было, клиренс креатинина 55 мл/мин. Из антитромботических препаратов, начиная с момента инфаркта миокарда, принимал только аспирин. Несмотря на длительный анамнез ФП и перенесенный инсульт (наиболее вероятно, кардиоэмболической природы), антикоагулянты не назначались.

Существующие рекомендации однозначно указывают на достаточность монотерапии любым пероральным антикоагулянтом и отсутствии пользы от дополнительного приема антиагреганта при консервативном лечении больного с ФП и сопутствующей стабильной ИБС. При этом на старте терапии у больных с ФП, ранее не принимавших антикоагулянты, следует предпочесть любой препарат ПОАК вместо АВК. Назначая антитромботическое лечение, нам пришлось принимать во внимание потребность в реваскуляризации миокарда, обусловленной наличием тяжелой стенокардии на фоне многососудистого поражения коронарного русла (рис. 2А) (два стеноза передней

нисходящей коронарной артерии – 95–99%, артерии тупого края (крупная ветвь) – 90%, правой коронарной артерии – 50–70%, оценка по SYNTAX = 21 балл). Наиболее целесообразным представлялось выполнение коронарного шунтирования, принимая во внимание многососудистое поражение коронарного русла и сопутствующий сахарный диабет. Пациент, однако, не рассматривал для себя возможность операции, альтернативой которой, учитывая отсутствие поражения ствола левой коронарной артерии и относительно невысокий балл SYNTAX, могла служить ЧКВ. Принято решение о вмешательстве на передней нисходящей артерии, поражение которой в первую очередь определяло прогноз. Было имплантировано два стента нового поколения в проксимальную и среднюю треть артерии (рис. 2Б). Процедура выполнялась на фоне внутривенного введения гепарина и терапии аспирином в комбинации с клопидогрелом.

После ЧКВ следовало решить вопрос о дальнейшей антитромботической терапии. На момент представления настоящего клинического случая уже были опубликованы два исследования с ПОАК у больных ФП, подвергаемых

экстренным и плановым процедурам ЧКВ: PIONEER AF-PCI с ривароксабаном и RE-DUAL PCI с дабигатраном [10, 11]. Контролем во всех этих исследованиях служила комбинированная антитромботическая терапия, включающая в себя АВК, блокатором P2Y12-рецепторов тромбоцитов (в подавляющем большинстве случаев использовали клопидогрел) и аспирин, продолжительность терапии которым в указанных исследованиях была различной. При выборе оптимального режима лечения мы совершенно естественно сочли необходимыми ориентироваться на результаты данных испытаний.

В исследовании PIONEER AF-PCI было два варианта лечения ривароксабаном: 15 мг в 1 раз сутки (у больных с ХБП дозу снижали до 10 мг/сут) и 2,5 мг 2 раза в сутки. В первом случае вместе с ривароксабаном назначали только клопидогрел, а во втором – клопидогрел и аспирин. Частота клинически значимых кровотечений оказалась на треть меньше в любой из групп ривароксабана в сравнении со «стандартным» лечением АВК, соответственно, 16,8 и 18,0% против 26,7%. Частота коронарных осложнений, в т. ч. сосудистой смерти, ОКС и тромбозов стента оказалась сопоставима во всех группах лечения. Не было существенных различий и по случаям инсульта, которых в целом было немного – < 1,5%. Мощностю исследования не позволила установить наиболее оптимальную с позиций эффективности группу лечения. Тем не менее в рамках рандомизированного исследования было впервые продемонстрировано, что при инвазивном лечении больных ИБС с сопутствующей ФП прямые пероральные антикоагулянты, и в частности ривароксабан, не уступают в АВК в отношении профилактики тромботических осложнений и при этом, вероятно, более безопасны.

Обсуждая результаты PIONEER, стоит учитывать и ряд важных ограничений. Так, в исследовании, по сути, сопоставлялись не только разные антикоагулянты, но и два варианта лечения,

а именно «двойная» терапия, включающая 15 мг ривароксабана, и «комбинированная» терапия, включающая АВК с целевым МНО от 2,0 до 3,0. Следует заметить, что продолжительность терапии аспирином составила 12 месяцев у 49% пациентов, 6 месяцев – у 35% пациентов, 1 месяц – у 16%. Таким образом, подавляющее большинство пациентов контрольной группы получали стандартную тройную терапию с АВК в течение 6 и более месяцев. Нельзя исключить, что последний фактор во многом и определял большую безопасность группы ривароксабана в сравнении с группой «традиционной» АТТ.

Опасения вызывает также применимость «сниженных» доз ривароксабана для профилактики кардиоэмболий у больных ФП. Напомним, что в исследовании ROCKET, послужившем основанием для регистрации ривароксабана по данному показанию, дозу лекарства снижали до 15 мг только при сопутствующем снижении клиренса креатинина 30–49 мл/мин. Логично представить, что при сохраненной функции почек концентрация лекарства в крови может оказаться ниже терапевтической и не обеспечить должного защитного эффекта. Как уже было отмечено, в исследовании PIONEER не обнаружено каких-либо негативных тенденций, связанных с инсультом, при использовании 15 мг ривароксабана. Возможно, это было обусловлено дизайном, не допускавшим включения больных высокого риска – с инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе. В группе 2,5 мг ривароксабана имела тенденция к увеличению случаев инсульта к 6 месяцам лечения, однако такой вариант «сосудистого» дозирования препарата использовался ранее только для профилактики обострений атеротромбоза (исследования ATLAS TIMI 51 [12] и COMPASS [13]) и вряд ли может быть экстраполирован на больных с ФП. Важно отметить, что доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки не имеет доказательной базы в отношении эффективности профилактики инсульта

ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!

ПРАДАКСА® —
ниже риск больших
кровотечений^{1,2*}

ПРАДАКСА® —
единственный НОАК,
имеющий свой
специфический
антагонист^{3-5**}

* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфаринем при выборе дозы в соответствии с инструкцией.
** Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него.

Сокращенная информация по применению перорального препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®, МНН: дабигатрана этексилат, Лекарственная форма: капсулы, Состав: одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное гематома; повреждение органов и снижение зрения; наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавние операции на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутречерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные шунты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), протромбинного гепарина (Фондипаринус и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, тиклоpidина и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протромбинного коагулянтного дефицита; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует выжимать капсулы. **Способы указания при использовании капсул и блистера:** оторвать один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии perforации; вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; выдвигать капсулы через фольгу. **Побочные действия:** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ИТЭ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбозов: для профилактики предсердий: для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Частота <1/100 - <1/1000 (случаев): заложенность носа, головная боль, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентные кровотечения, гематурия. **Перевес всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, как же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений 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 должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинного или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий повышение уровня АЧТВ в 3-5 раз выше нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещать капсулы в табачницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению перорального препарата Прадакса®, Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** на 1 флаконе действующее вещество: идаруцизумаб 2,5000 г. **Фармакогруппа:** группа антикоагулянтов. **Код АТХ:** B03AC06. **Показания к применению:** Препарат ПРАКСБАЙН® — это специфический антикоагулянт дабигатрана, показанный пациентам получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех случаях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно при: экстремном хирургическом вмешательстве неотложной процедуры, жизнеугрожающей или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью:** сердечная недостаточность, фруктуроз (содержит сорбитол), тромбозы, беременность и период грудного вскармливания, почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данные о применении препарата ПРАКСБАЙН® у беременных женщин отсутствуют. Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 (50 мл)), препарат (2 флакона по 2,5 (50 мл)) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая при вводе болтуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация теста на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙН® в следующих ситуациях: восстановление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания или пациент нуждается во второй неотложной операционной процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбиновое время (РТВ), разведенное время свертывания (BCT), Лаксартинесовые препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙН® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 4 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре вне флакона идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙН® — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Восстановленный антигемостатический препарат. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙН® при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного времени. Другие антигемостатические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигемостатической терапии повышает риск трансформирования существующих или новых заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность не влияет на кинетику элиминации идаруцизумаба. Побочные действия.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙН® была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 125 пациентов в проводимых исследованиях. В фазе, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развилось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или инвазивная процедура. Побочные реакции не выявлены. **Особые указания.** Гиперчувствительность. Риск назначения препарата ПРАКСБАЙН® пациентам с известной гиперчувствительностью (например, акариформных реакций) к идаруцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого случая лечения. При развитии аллергических реакций введение препарата должно быть незамедлительно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная гиперчувствительность** к фруктозе. Рекомендованная доза препарата содержит 4 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной гиперчувствительностью к фруктозе парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипогликемии, гипотермией, метаболическим ацидозом, повышением уровня мочевины крови, острой почечной недостаточностью с выключением экзореторной и синтетической функции почек с смертельным или летальным исходом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙН® пациентам с наследственной гиперчувствительностью к фруктозе должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого случая лечения. **Тромбоцитопения.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основанное заболевание, предполагающее в развитии тромбоцитопенических событий. Повышение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбоцитопении необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на кинетику элиминации идаруцизумаба, общий клиренс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизумаба. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступной для детей месте. Срок годности: 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия хранения:** Хранить по рецепту.

у пациентов с фибрилляцией предсердий и не зарегистрирована по данному показанию.

Результаты PIONEER послужили основанием для разрешения к использованию у больных ФП, подвергаемых ЧКВ, дозы ривароксабана 15 мг [1, 3]. Однако класс доказанности невысок – IIb, что обусловлено обсуждавшимися выше ограничениями исследования. С формальной точки зрения представляемый нами пациент не подходил под критерии PIONEER, учитывая очень высокий риск кардиоэмболии (больных с CHA₂DS₂-VASc > 7 в исследовании было не более 3%), а также перенесенный ишемический инсульт, служивший в этом исследовании критерием исключения. Таким образом, применительно к ривароксабану наиболее оптимальной для больного с высоким риском инсульта и сохраненной функцией почек остается доза 20 мг, эффективность и безопасность которой в составе многокомпонентной АТТ специально не изучалась.

Создается впечатление, что в обсуждаемом нами клиническом примере было больше оснований для назначения дабигатрана. Действительно, исследование REDUAL-PCI [11], выполненное с данным препаратом у больных ФП, подвергаемых экстренным и плановым ЧКВ, было больше приближено к реальной клинической практике. Так, не вызвала вопросов возможность использования доз препарата 110 и 150 мг у включенных больных, среди которых около 10% перенесли в прошлом инсульт, а средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc превышал 3,5. Также была довольно жестко регламентирована продолжительность тройной АТТ в группе контроля, составлявшая 1 месяц после имплантации голометаллического стента и 3 месяца – после имплантации стента с лекарственным покрытием. По истечении указанных сроков пациенты контрольной группы продолжали получать антитромботическую терапию в «двойном режиме», то есть в виде комбинации варфарина и ингибитора P2Y₁₂.

Двойная АТТ с использованием любой из доз дабигатрана – 110 и 150 мг в комбинации с блокаторм P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов оказалась более безопасна, чем тройная терапия, включающая АВК: снижение риска крупных и клинически значимых кровотечений составила, соответственно, 48% (ОР = 0,52, 95% ДИ 0,42–0,63) и 28% (ОР = 0,72, 0,58–0,88). Исключение составляла лишь подгруппа старше 80 лет, в которой число кровотечений при приеме 150 мг дабигатрана оказалось выше, чем при АВК. Справедливо при этом напомнить, что данный режим дозирования препарата допускался только в Северной Америке. В Европе для лиц такого возраста предпочтительной считается доза препарата 110 мг.

Суммарная частота событий, характеризующих конечную точку эффективности (смерть, ИМ, тромбоэмболии, случаи незапланированной реваскуляризации миокарда), была одинаковой в группе двойной терапии дабигатраном (любая доза) в сравнении с комбинированной терапией АВК: 13,7% против 13,4% (ОР = 1,04; 95% ДИ = 0,84–1,29). При этом при анализе отдельных компонентов конечной точки обращает внимание статистически незначимая тенденция к большей частоте инфаркта миокарда в группе двойной терапии с дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки в сравнении с АВК (ОР = 1,51, 95% ДИ = 0,94–2,41) и отсутствие таковой в группе двойной терапии с дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, что, по всей видимости, отражает более высокую эффективность дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки в отношении предотвращения коронарных событий.

Таким образом, имеющиеся опции двух доз дабигатрана (110 и 150 мг) сохранились для назначения и в составе многокомпонентной АТТ. Очевидно, выбор их определяется соотношением риска тромбозов и кровотечений у конкретного больного. По мнению европейских экспертов [1], в качестве наиболее предпочтительной может быть рассмотрена доза 150 мг/

сут, однако у больных с высоким геморрагическим риском оправданно ее снижение до 110 мг. Очевидно, что высказанные соображения касаются прежде всего комбинации дабигатрана с одним антиагрегантом. При совместном назначении с аспирином и клопидогрелом следует, вероятно, придерживаться «старых» рекомендаций, предписывающих использование наименьшей дозы дабигатрана с доказанной эффективностью для профилактики инсульта, а именно 110 мг.

Резюмируя все изложенное выше, считаем нужным отметить, что ПОАК, по крайней мере ривароксабан и дабигатран (исследование с апиксабаном будет завершено в 2019 г.), являются приемлемой и даже более предпочтительной альтернативой АВК у больных ФП, подвергаемых процедурам ЧКВ [1, 2]. При выборе доз ПОАК в составе многокомпонентной анти тромботической терапии следует ориентироваться на наименьшие дозы с доказанной эффективностью в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. При этом для ривароксабана, принимая во внимание результаты PIONEER, может быть рассмотрено снижение дозы до 15 мг/сут. Для дабигатрана, при сочетании с одним антиагрегантом (RE-DUAL PCI), может быть целесообразно отдавать предпочтение более высокой дозе из двух возможных – 150 мг 2 раза в сутки.

Подобный подход выбора препарата и его дозы предлагается и в практическом руководстве EHRA по НОАК, обновленная версия которого вышла в марте 2018-го [14]. Согласно данному документу, на сегодняшний день дабигатран 150 мг 2 раза в сутки в составе двойной терапии представляется предпочтительным выбором в сравнении с тройной терапией для большинства пациентов. Двойная терапия дабигатраном 110 мг 2 раза в сутки или ривароксабаном 15 мг 1 раз в сутки представляется как возможная альтернатива для пациентов с высоким риском кровотечений. При этом отмечается, что неизвестно,

достаточно ли дозы ривароксабана 15 мг 1 раз в сутки для профилактики инсульта, по крайней мере в сравнении с антагонистом витамина К в подобранной дозе или в сравнении с дозой ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с нормальным клиренсом креатинина.

Как уже было отмечено, в исследованиях последних лет попытались отказаться от назначения двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ у больных с ФП, полагая, что комбинации антиагреганта и антикоагулянта будет вполне достаточно для профилактики тромбоза стента и других коронарных осложнений. Тем не менее в последних рекомендациях европейских экспертов сохраняются указания на тройную анти тромботическую терапию в течение 1–6 месяцев после ЧКВ [1, 14]. При этом допускается как удлинение, так и укорочение ДАТТ исходя из риска тромбозов и кровотечений (рис. 3). Возможной альтернативой при высоком риске кровотечений может являться начальная комбинация антикоагулянта с единственным антиагрегантом. Эксперты в Северной Америке [2] вообще считают такую тактику наиболее подходящей для большинства больных, оставляя место для тройной АТТ лишь при перипроцедуральной поддержке ЧКВ.

Применительно к обсуждаемому пациенту, характеризовавшемуся высоким риском кардиоэмболий (перенесенный инсульт, CHA2DS2-VASc = 7 баллов) и кровотечений (HASBLED 3 балла), наибольшие основания были именно для назначения относительно безопасной комбинации одного антиагреганта с «высокой» дозой дабигатрана 150 мг, оптимальной как в отношении профиля безопасности, так и с позиций профилактики инсульта, а также коронарных осложнений после ЧКВ. Учитывая имплантацию стентов низкой тромбогенности, отсутствие ОКС и других критериев высокого риска, не было жестких оснований для продолжения тройной АТТ по завершении ЧКВ. Тем не менее, принимая во внимание

РИСУНОК 3. Факторы, определяющие высокий ишемический риск и нежелательность многокомпонентной терапии
FIGURE 3. Factors determining high ischemic risk and undesirability of multicomponent therapy

**НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
 ВЫСОКИЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ РИСК
 (ЕКО 2017–18 [1, 3])**

- Тип стента (покрытый старого поколения и биоабсорбируемый > голометаллический >= покрытый нового поколения)
- Хроническая болезнь почек, Cl Cr < 60 мл/мин
- Диффузное многососудистое поражение, особенно при СД
- Перенесенный инфаркт и атеросклероз артерий нижних конечностей
- Тромбоз стента в анамнезе на фоне адекватного лечения
- Стентирование единственной проходимой артерии
- «Комплексная» ЧКВ (≥ 3 стентов, ≥ 3 сегментов, бифуркация с двумя стентами, общая длина стентов > 60 мм, лечение хронической окклюзии)

**НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
 НЕЖЕЛАТЕЛЬНОСТЬ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ
 ТЕРАПИИ (ЕКО 2017–18 [1, 3])**

- Активный рак
- Низкий ментальный статус и плохая приверженность к лечению
- Пожилой возраст
- Тяжелая почечная недостаточность
- Алкоголь
- Анемия
- Анамнез крупного кровотечения
- Плохая переносимость ДАТТ (кровотечения)
- Высокий риск: HASBLED, ABC

вмешательство на передней нисходящей артерии, включая ее проксимальный сегмент, а также сопутствующий сахарный диабет, наиболее оптимальным представлялось краткосрочное продолжение терапии двумя антиагрегантами: в течение недели либо до окончания индексной госпитализации.

В контексте обсуждения выбора режима антитромботической терапии для пациентов, подобных нашему, на сегодняшний день следует учитывать еще один фактор. В сентябре 2018 г. в РФ был зарегистрирован специфический антагонист к дабигатрану – препарат идаруцизумаб. Он представляет собой фрагмент моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном с аффинностью в 300 раз выше, чем у дабигатрана с тромбином. В результате идаруцизумаб связывает как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран и быстро нейтрализует его активность [15].

В ключевом клиническом исследовании III фазы RE-VERSE AD [16] было

продемонстрировано, что введение идаруцизумаба обеспечивает быструю нейтрализацию антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов, которым показано экстренное хирургическое вмешательство/процедура (301 пациент), и у пациентов с серьезными кровотечениями (202 пациента). Медиана времени до начала экстренной операции/процедуры составила 1,6 ч после введения идаруцизумаба, медиана времени до остановки кровотечения – 2,5 ч.

Препарат идаруцизумаб зарегистрирован в РФ [15] для применения у пациентов, получающих дабигатрана этексилат, в тех случаях, когда требуется срочная нейтрализация антикоагулянтного эффекта последнего, а именно:

- при экстренном хирургическом вмешательстве или неотложной процедуре,
- при жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении.

Регистрация идаруцизумаба в РФ имеет важное значение в контексте обсуждения группы

пациентов с ФП, получающих комбинированную антитромботическую терапию после стентирования коронарных артерий, поскольку в данной группе пациентов имеет место повышенный риск возникновения клинических ситуаций, в которых пациенту может потребоваться экстренное устранение антикоагулянтного эффекта. Конкретно в данной группе пациентов повышен риск кровотечений за счет комбинирования нескольких антитромботических препаратов, а также присутствует вероятность клинических ситуаций, в которых пациенту может потребоваться выполнение экстренного шунтирования коронарных артерий [17].

Завершая настоящий разбор, отметим, что больной был успешно выписан

из стационара. Каких-либо проблем на фоне комбинации клопидогрела с дабигатраном больной не испытывал, за исключением минимальных кровотечений (подкожных экхимозов, кровоточивости из десен, при бритье и т.п.), которые совершенно очевидно не требовали модификации лечения [3]. Сохранялась стенокардия напряжения, обусловленная неполной коронарной реваскуляризацией, которая, однако, не приводила к существенному ограничению активности больного. По завершении года от момента ЧКВ клопидогрел был отменен и продолжена монотерапия дабигатраном, достаточная для профилактики атеротромботических и кардиоэмболических осложнений.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *European Heart Journal*. 2018; 00: 1–96.
- Angiolillo D.J., Goodman S.G., Bhatt D.L. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2018; 138: 527–536. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034722.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2017; 0: 1–48.
- Rubboli A., Halperin J.L., Airaksinen K.E. et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med*. 2008; 40 (6): 428–36. doi: 10.1080/07853890802089786.
- Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. 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 Mar 30; 381 (9872): 1107–15. doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 62177-1.
- Fiedler K.A., 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 Apr 28; 65 (16): 1619–1629. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.050.
- ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Hurlen M., Smith P., Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34 (2): 168–71.
- Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European Heart Journal*. 2014; 35: 3155–3179 doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
- Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P., Birmingham M., Ianus J., Burton P., van Eickels M., Korjian S., Daaboul Y., Lip G.Y., Cohen M., Husted S., Peterson E.D., Fox K.A. Prevention of bleeding in patients with atrial

- fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2423–2434.
11. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T., Maeng M., Merkely B., Zeymer U., Gropper S., Nordaby M., Kleine E., Harper R., Manassie J., Januzzi J.L., Ten Berg J.M., Steg P.G., Hohnloser S.H.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 12. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Bruns N., Fox K.A., Goto S., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Schneider D., Sun X., Verheugt F.W., Gibson C.M.; ATLAS ACS 2 – TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366 (1): 9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
 13. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Branch K.R. H., Probstfield J., Bhatt D.L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkor A.K., Fox K.A. A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai M., Ryden L., Pogosova N., Dans A.L., Lanan F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.H., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusuf S., Steg P.G., Metsarinne K.P., Cook-Bruns N., Misselwitz F., Chen E., Leong D., Yusuf S.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5; 377 (14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 14. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018; 00: 1–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®, ЛП-005017. [Patient Information Leaflet for Praxbind®, LP-005017] (In Russ).
 16. Pollack C.V., Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *The New England journal of medicine.* 2017; 377: 431–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
 17. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. с соавт. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые пероральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии.* 2018; 92: 59–72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Zamyatin M.N., et al. Features of emergency and primary health care for patients receiving direct oral anticoagulants. Interdisciplinary expert consensus document. *Vestnik Aritmologii.* 2018; 92: 59–72.] (In Russ).

Поступила/Received 20.11.2018



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 15 октября 2018 года

МОСКВА • 10-11 декабря 2018

www.event.cardioweb.ru

www.gipertonik.ru

rsh@gipertonik.ru

Реклама

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Р.Н. Аль-Айюби¹, Е.В. Меркулов¹, А.С. Терещенко¹, Д.В. Певзнер¹, Н.С. Жукова¹, А.Н. Самко¹, Р.В. Гучаев²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева города Москвы»: 127644, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Информация об авторах

Аль-Айюби Рами Надимович – аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий 1-м отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Певзнер Дмитрий Вольфович – к.м.н., заведующий блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Терещенко Андрей Сергеевич – к.м.н., научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77; e-mail: andrew034@yandex.ru

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Жукова Наталья Семеновна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 748-33-77

Гучаев Руслан Вячеславович – врач-кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева города Москвы»; тел.: +7 (495) 483-50-33

Резюме

Статья посвящена описанию различных методов профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Основной акцент сделан на эндоваскулярных методах профилактики. За последние годы все больше набирают популярность и находят подтверждения данные о безопасности применения эндоваскулярных методов профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым противопоказано применение пероральной антикоагулянтной терапии. Наиболее интересной для изучения является категория пациентов с ФП с высоким риском кровотечения. Данные крупных исследований подтверждают эффективность немедикаментозной профилактики тромбоэмболических осложнений в сравнении с антикоагулянтной терапией у этих пациентов.

Ключевые слова: изоляция ушка левого предсердия, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, НОАК, тромбоэмболия

Для цитирования: Аль-Айюби Р.Н., Меркулов Е.В., Терещенко А.С., Певзнер Д.В., Жукова Н.С., Самко А.Н., Гучаев Р.В. Эндоваскулярная профилактика тромбоэмболий при фибрилляции предсердий. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 104-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-104-114>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

THE ENDOVASCULAR PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM IN ATRIAL FIBRILLATION

Rami N. Al-Ayyubi¹, Evgeny V. Merkulov¹, Andrey S. Tereschenko¹, Dmitry V. Pevzner¹, Natalia S. Zhukova¹, Anatoly N. Samko¹, Ruslan V. Guchaev²

¹National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552

²Veresaev Moscow City Clinical Hospital, State budgetary health care institution of the city of Moscow: 10 Lobnenskaya Str. 127644, Moscow

Author credentials

Rami N. Al-Ayyubi – Postgraduate of the X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (916) 748-33-77

Evgeny V. Merkulov – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the First Diagnostic and Interventional Radiology Department, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (916) 748-33-77

Dmitry V. Pevzner – Cand. of Sci. (Med), Head of the Intensive Care Unit of the Acute Cardiac Care Department, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (916) 748-33-77

Andrey S. Tereshchenko – Cand. of Sci. (Med), Researcher of the X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (916) 748-33-77; e-mail: andrew034@yandex.ru

Anatoly N. Samko – Dr. of Sci. (Med), Head of the X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment Department, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (916) 748-33-77

Natalia S. Zhukova – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Acute Cardiac Care Department, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (916) 748-33-77

Ruslan V. Guchaev – Cardiologist of Veresaev Moscow City Clinical Hospital, State budgetary health care institution of the city of Moscow; Tel: +7 (495) 483-50-33

Abstract

The article dwells upon the various strategies for prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. The main focus is put on the endovascular strategies for prevention of thromboembolism. In recent years, the endovascular strategies for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation, who have contraindications to oral anticoagulant therapy, are increasingly gaining popularity and find evidence of its safety for the prevention of thromboembolism. The patients with AF with a high risk of bleeding is the most interesting category for studying. The large studies confirm the effectiveness of non-drug prevention of thromboembolic events as compared to the anticoagulant therapy in these patients.

Keywords: left atrial appendage isolation, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, new oral anticoagulants, thromboembolism

For citing: Al-Ayyubi R.N., Merkulov E.V., Tereshchenko A.S., Pevzner D.V., Zhukova N.S., Samko A.N., Guchaev R.V. The endovascular prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 104-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-105-114>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся формой нарушения ритма сердца, которая диагностируется более чем у 10% пациентов в возрасте старше 70 лет [1, 2]. ФП выступает в качестве ведущего патогенетического фактора развития ишемического инсульта, который в настоящее время является основной причиной смерти и инвалидизации взрослого населения в большинстве развитых стран [3, 4].

В качестве причины тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев выступает тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) [4, 5]. У 15–30% больных с ФП

обнаруживается тромб в УЛП, в связи с чем это патологическое состояние рассматривается в качестве фактора риска развития ТЭО [6].

В течение нескольких десятилетий «золотым стандартом» терапии, направленной на снижение риска развития инсульта у пациентов с ФП, является использование непрямых антикоагулянтов, в частности варфарина. Для наиболее эффективного и безопасного приема варфарина необходимо придерживаться МНО на уровне 2–3. В настоящее время широко используются препараты, не требующие контроля МНО, – новые пероральные антикоагулянты (НОАК) (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). По данным исследований, НОАК сопоставимы с варфарином по эффективности,

однако обладают лучшим профилем безопасности [6, 8].

Другим эффективным методом профилактики тромбоэмболических инсультов у пациентов с ФП является эндоваскулярная изоляция УЛП. В середине 50-х гг. XX в. было показано, что ушко левого предсердия, которое ранее считалось анатомически не значимой и нефункциональной структурой, является местом формирования тромбов у пациентов с ФП [9]. Первое время визуализация УЛП была затруднена, в связи с чем началось активное изучение эффективности различных методов визуализации для оценки размеров УЛП, кровотока и наличия тромбов в УЛП. Тогда же началась разработка различных устройств для изоляции УЛП, поскольку приблизительно 47% тромбов при клапанной форме ФП и 91% при неклапанной форме ФП образуются именно в УЛП [10]. Также было показано, что морфология УЛП коррелирует с риском инсульта у пациентов с ФП [11, 12]. В настоящее время наиболее изучены эффективность и безопасность нескольких систем для эндоваскулярной изоляции УЛП. К этим системам относятся: устройство PLAATO (Endovascular, США), окклюдер Amplatzer (St Jude, США), устройство WATCHMAN (Boston Scientific, США) и устройство LARIAT (SentreHEART, США). В то же время вопрос о выборе наиболее эффективных и безопасных устройств, показаниях к применению у больных с ФП, а также пред- и послеоперационное ведение пациентов после изоляции УЛП остается до конца не изученным.

Система PLAATO. В 2002 г. было разработано устройство для изоляции УЛП – PLAATO (Ev³ endovascular, США) [14]. Устройство состоит из саморасширяющейся нитиноловой сетки, покрытой политеранофторэтиленом (ePTFE), и крючков, которые закрепляют конструкцию в устье УЛП. Линейка размеров PLAATO от 15 до 32 мм по диаметру, его величина должна примерно на 20–40% превышать диаметр устья

УЛП. Покрытие ePTFE является эхо-позитивным, что позволяет контролировать процесс расправления устройства с помощью ЧП ЭхоКГ или ВС ЭхоКГ.

Контроль правильности установки и расправления устройства PLAATO в УЛП производится путем введения рентгенконтрастного вещества во время рентгеноскопии. Если герметичность не достигнута, устройство устанавливается повторно.

Первое экспериментальное исследование PLAATO было проведено на собаках. В исследовании Nakai T. с соавт. имплантировали устройство 25 животным, которым затем была проведена макроскопическая и гистологическая оценка состояния тканей. Установлено, что устройство обеспечивает эффективную изоляцию во всех случаях, при этом в течение 6 мес. не было зарегистрировано ТЭО, в том числе и эмболических инсультов [15].

После публикации исследования Nakai T. с соавт. было организовано другое исследование Sievert H. с соавт. по изучению эффективности и безопасности использования устройства PLAATO. Исследование проводилось на 15 добровольцах с постоянной формой ФП, высоким риском инсульта и противопоказаниями к приему антикоагулянтов. Эффективная изоляция УЛП была достигнута у всех пациентов. Однако у 4 пациентов был неправильно определен размер устройства, потребовавший его замены. Случаев инсульта, тромбоза устройства зарегистрировано не было. У 1 пациента вмешательство осложнилось развитием гемоперикарда, вероятнее всего, вследствие перфорации тонкостенного УЛП [15].

Эффективность изоляции УЛП устройством PLAATO была подтверждена в двух проспективных наблюдениях Ostermayer S.H. с соавт. – одних из первых наблюдений по эффективности PLAATO с участием большего количества пациентов (n = 111) с неклапанной формой ФП. Средний возраст пациентов составил

71 год, риск кровотечений по шкале HAS-BLED был ≥ 1 балла. У большинства пациентов (97%) была выполнена полная изоляция УЛП. В ходе исследования было зафиксировано несколько осложнений: у двух пациентов развился инсульт в первые 30 дней наблюдения, у одного из них наступил летальный исход. Еще трем пациентам потребовалось выполнение перикардиоцентеза вследствие развития гемоперикарда [16].

В отдаленном периоде (в среднем 9,8 мес.) были зафиксированы острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу еще у 2-х (1,8%) пациентов. При обследовании этих пациентов данных за тромбоз устройства получено не было. В результате исследования было получено снижение риска ОНМК на 65% между фактическим и ожидаемым количеством инсультов по шкале CHADS2 [16]. В результате исследования авторы сформулировали вывод о том, что эндоваскулярная изоляция УЛП устройством PLAATO может рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с ФП при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии [16].

В течение 5-летнего периода наблюдения было зарегистрировано еще 7 летальных исходов, 5 тяжелых инсультов и 3 малых инсульта. Годовая частота инсультов или транзиторных ишемических атак (ТИА) после установки устройства составила 3,8%. Важно отметить, что, согласно шкале CHADS, в данной группе пациентов ожидаемая частота инсультов/ТИА составляла 6,6%, т.е. выявлено снижение риска этих событий на 42% после установки PLAATO [17].

В другом исследовании Bayard Y. L. с соавт. с участием 180 пациентов с постоянной формой ФП и противопоказаниями к антикоагулянтам изоляция УЛП была достигнута у 90% пациентов. В течение 24 часов после чрескожного вмешательства было зарегистрировано 2 летальных

исхода. Тампонада сердца регистрировалась у 6 пациентов (3,3%), двоим из них потребовалось выполнение перикардиоцентеза. У одного пациента (0,6%) размер выбранного устройства оказался недостаточным, в результате чего произошла его миграция в аорту, однако устройство удалось извлечь.

В ходе послеоперационного наблюдения за 129 пациентами частота инсультов составила 2,3% в год по сравнению с ожидаемыми 6,6% в соответствии со значением шкалы CHADS2 [18].

Окклюдер Amplatzer первоначально применялся для коррекции открытого овального окна или дефектов межпредсердной перегородки. Устройство было модифицировано, в результате чего был разработан окклюдер Amplatzer Cardiac Plug (ACP) (St Jude, США). Окклюдер ACP первого поколения представлял собой саморасправляющееся устройство, состоящее из нитиноловой проволочной сетки в виде двух дисков, соединенных центральной ножкой. Линейка диаметров от 16 до 30 мм. Устройство подбирается с 10–20%-ным превышением минимального диаметра УЛП и устанавливается под рентгеноскопическим контролем через систему доставки 10-F или 13-F [19].

В первом клиническом исследовании по изучению окклюдера ACP приняло участие 16 пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП. В 85% случаев изоляция выполнялась под местной анестезией. Изоляция была достигнута у всех пациентов, однако у 1 пациента произошла миграция устройства, потребовавшая хирургического вмешательства. В течение 4 мес. наблюдения не было зарегистрировано осложнений ни у одного пациента [19].

В 2011 г. было проведено исследование El-Gabry M. с соавт. с участием 136 пациентов с пароксизмальной формой ФП и противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. В первые 24 часа после имплантации окклюдера были зарегистрированы осложнения у 10 (7%)

пациентов: у 3 пациентов развился ишемический инсульт, у 2 пациентов произошла миграция устройств, еще у 5 пациентов был зарегистрирован гемоперикард, у одного из них это осложнение развилось вследствие повреждения легочной артерии иглой для трансспетальной пункции [20].

Первое проспективное исследование было выполнено Guerios E.E. с соавт. в 2012 г. В исследование было включено 86 пациентов с ФП и наличием противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Тяжелые осложнения были зарегистрированы у 4 пациентов: в 1 случае – тампонада сердца, потребовавшая перикардиоцентеза, у 2 пациентов – ТИА и у 1 пациента – миграция устройства, потребовавшая эндоваскулярного извлечения устройства. Через 6 дней после имплантации окклюдера АСР в стационаре был зарегистрирован один летальный исход, не связанный с оперативным вмешательством. Продолжительность наблюдения составила 25,9 пациенто-лет. В дальнейшем инсультов и миграции устройств зарегистрировано не было. У 6 пациентов были выявлены признаки тромбоза устройства, которые регрессировали через 3 мес. после начала приема антикоагулянтов [21].

Устройство WATCHMAN (Atritech, Inc., MA, Plymouth) представляет собой саморасширяющийся нитиноловый зонтик, который изготавливается в пяти размерах (21, 24, 27, 30 и 33 мм). Размер устройства должен на 10–20% превышать размер УЛП для оптимальной компрессии и фиксации.

Первый опыт использования устройства WATCHMAN был получен в рамках исследования, в которое были включены 66 пациентов с постоянной или пароксизмальной неклапанной формой ФП. Средний срок наблюдения составил 2 года. Через 45 дней в 93% случаев по данным ЧП ЭхоКГ наблюдалась успешная изоляция УЛП. У 2 пациентов наблюдалась миграция устройства, еще у 2 пациентов развился гемиперикард,

а у 2 пациентов зафиксирована ТИА. Также одно из устройств сломалось, что потребовало выполнения хирургического вмешательства. У 4 пациентов через 6 мес. был выявлен тромбоз устройства. В период наблюдения не было отмечено церебральных тромбоэмболических событий, несмотря на то, что более 90% пациентов прекратили прием антикоагулянтов.

В устройствах второго поколения система крепления была немного модифицирована, чтобы избежать миграции устройства [23].

Исследование PROTECTION – первое многоцентровое рандомизированное исследование по эффективности и безопасности устройства WATCHMAN в сравнении с варфарином. Исследование насчитывало 707 пациентов с неклапанной формой ФП, которым показано проведение антикоагулянтной терапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на группы чрескожной изоляции УЛП (n = 463) и проведения антикоагулянтной терапии (n = 244). Период наблюдения составил 18 мес. [24].

Успешная имплантация WATCHMAN была достигнута у 91% пациентов. Через 45 дней наблюдения прием варфарина был прекращен у 86% пациентов, которым было установлено устройство, а через 6 мес. – 92% пациентов.

Первичная конечная точка включала в себя инсульт, кардиоваскулярную смерть, системные эмболии. Безопасность методики оценивалась по частоте кровотечений, перикардального выпота и эмболии устройством (миграции). Первичная точка достигалась в 3,0 случаях на 100 пациентов с устройством WATCHMAN и в 4,9 случаях на 100 пациентов в контрольной группе, отношение шансов (ОШ) составило 0,62 при 95% доверительном интервале (ДИ) – 0,35–1,25.

Безопасность метода была статистически выше в группе, где использовалось устройство, чем в контрольной группе (7,4 случаев по сравнению с 4,4 случаями на 100 пациенто-лет,

ОШ = 1,69; ДИ 1,01–3,19). Было отмечено 5 (1,1%) тромбозэмболических событий, связанных с выполнением вмешательства, 3 случая (0,6%) – эмболия устройством и 22 (3,5%) случая – перикардальные выпоты [24].

Несмотря на обнадеживающие результаты исследования PROTECTION, Агентство по контролю в сфере продуктов питания и оборота лекарственных средств США (Food and drug administration) настояло на проведении второго рандомизированного исследования из-за высокой частоты ранних перикардальных выпотов и инсультов, связанных с выполнением процедуры [24].

В связи с этим было выполнено исследование PROTECT AF (1 588 человек, период наблюдения в среднем $2,3 \pm 1,1$ года). По его результатам первичные показатели эффективности были на уровне 3,0% на 100 пациенто-лет в группе пациентов с устройством WATCHMAN и 4,3% на 100 пациенто-лет – в контрольной группе (ОШ = 0,71; 95% ДИ 0,14–1,30). В группе пациентов с имплантацией устройств WATCHMAN частота неблагоприятных событий составила 5,5% и была выше, чем в контрольной группе (3,6%) (ОШ = 1,53; 95% ДИ, 0,95–2,70), хотя при этом достоверно статистических различий не было [25, 26].

В этом исследовании была сформулирована гипотеза об улучшении непосредственных и отдаленных результатов с увеличением опыта операторов. Однако данная гипотеза не нашла своего подтверждения. Результаты выполняемой процедуры не различались у операторов, выполняющих операцию первый раз, по сравнению с опытными специалистами [26].

Одним из наиболее важных исследований по изучению устройства WATCHMAN стало исследование PREVAIL, в которое было включено 407 пациентов со средним показателем CHADS₂–2,6. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на группу с имплантируемым устройством и контрольную

группу на терапевтической дозе варфарина. Оценивалась частота летальных исходов в течение первых 7 суток, случаи ишемического инсульта, системной эмболии и осложнений, связанных с выполнением процедуры или использованием устройства, требующих кардиохирургического или эндоваскулярного вмешательства [27].

По результатам исследования частота нежелательных явлений при использовании устройства была низкой и составила всего 2,2% (6 из 269 пациентов). А через некоторое время, в марте 2015 г., специалисты FDA сделали заключение, что эффективность устройства WATCHMAN превышает риски его использования. Прибор был одобрен к использованию у пациентов с неклапанной формой ФП и противопоказаниями к приему антикоагулянтов с высоким риском ТЭО (при значениях CHADS-VASc 2 и выше) [27].

Переходя к рассмотрению следующей системы, сразу стоит отметить ее принципиальное отличие. Система LARIAT (SentreHEART, США) состоит из баллонного катетера (EndoCATH 15 мм), направляющих магнитных наконечников (FindrWIRZ 0,025–0,035 дюйма) и эпикардального шовного устройства 12 F (LARIAT).

Для изоляции УЛП с помощью этой системы применяется как внутрисердечный, так и экстракардиальный доступ [28]. Поскольку предсердие изолируется снаружи одной лигатурой, это обеспечивает отсутствие внутрисердечного инородного тела, что, в свою очередь, исключает риск эмболизации или инфицирования устройства [28].

Впервые устройство было исследовано на собаках. У 26 собак были полностью и успешно изолированы все УЛП, после чего выполнялась эхокардиография, которая подтвердила отсутствие сообщения между ЛП и УЛП [29].

В 2013 г. Bartus K. с соавт. был описан первый клинический опыт использования системы LARIAT. В исследование было включено 119

пациентов (средний балл по шкале CHADS2 составил 1,9), однако 16 пациентов были исключены по анатомическим показателям: размеры УЛП > 40 мм (n = 8) и неподходящее расположение верхушки ушка относительно ЛП (n = 8). В 3 случаях вмешательство не было выполнено из-за перикардиальных спаек, что препятствовало доступу в перикард. В общей сложности 81 (95%) пациенту была выполнена изоляция УЛП системой LARIAT. В 3 случаях по данным цветового доплеровского картирования отмечался остаточный просвет УЛП \leq 2 мм, в одном случае – остаточный просвет менее 3 мм. При этом не было выявлено осложнений, связанных с использованием системы, однако зафиксировано 2 осложнения, связанных с выполнением перикардиального доступа, и 1 случай, связанный с транссептальным проколом. У одного пациента была перфорация правого желудочка, что вызвало гемоперикард, потребовавший проведения дренирования [30]. В отдаленные сроки зарегистрировано 2 случая летального исхода (причина не установлена), и у 2 пациентов развилась ОНМК по ишемическому типу.

Через месяц у всех пациентов, которым была проведена изоляция УЛП, сообщение между ЛП и УЛП отсутствовало. Из 65 пациентов в течение года полная изоляция УЛП по данным ЧП ЭхоКГ отмечалась в 98% случаев. Результаты этого исследования подтвердили, что использование системы LARIAT является альтернативой антикоагулянтной терапии [30].

В 2014 г. была опубликована работа Miller M.A. с соавт., включившая 41 пациента со средним баллом CHADS2–3,0 и риском кровотечения по шкале HASBLED – 4,4. Успешная изоляция УЛП была у 93% пациентов. Однако уже через 3,3 мес. по данным ЧП ЭхоКГ был выявлен остаточный просвет УЛП у 24% пациентов. У одного пациента (2,4%) была зафиксирована ТИА, у 8 (19,5%) пациентов развились перикардиальные выпоты, потребовавшие выполнения

перикардиоцентеза. У 4 (9,8%) пациентов развились осложнения, связанные с перфорацией УЛП. При этом двум (4,9%) пациентам потребовалось выполнение открытой хирургической операции [31].

В более крупном многоцентровом исследовании Matthew J. с соавт. были зарегистрированы схожие проблемы при применении этого устройства. Несмотря на высокую частоту успешной изоляции УЛП системой LARIAT (успешная изоляция в 94%), у пациентов отмечается высокая частота периоперационных и отдаленных неблагоприятных событий. Частота смерти и инфаркт миокарда составили 2,9%, необходимость выполнения кардиохирургического вмешательства потребовалась 9% пациентам, а частота перикардиоцентеза составила 10,4%. Крупные кровотечения, потребовавшие переливания компонентов крови, наблюдались в 9,1% случаев. Частота выявления остаточного просвета 2–3 мм составила 20% [32].

Основным преимуществом системы LARIAT по сравнению с другими устройствами для эндоваскулярной изоляции УЛП является отсутствие необходимости проведения антикоагулянтной терапии после установки системы. Однако после изоляции УЛП системой LARIAT отмечается частичное сообщение и возникновение двунаправленного потока между ушком и левым предсердием как в ранние (через 1 мес.), так и в более поздние сроки (через 2–4 мес.) после выполнения процедуры [33]. Это сообщение может приводить к неблагоприятным событиям, и при отсутствии противопоказаний необходимо проводить АКТ по меньшей мере в течение 1–3 мес., чтобы избежать развития ТЭО [33, 34].

Для устранения этих осложнений может использоваться устройство GoreVR HelexVR (W.L. Gore and Associates, США) – септальный окклюдер [33, 34]. Устройство применяется для изоляции остаточного просвета лигированного УЛП. Однако следует отметить, что даже

при полной окклюзии УЛП у культы лигированного ушка могут обнаруживаться тромбы. Тромбы на поверхности культы, как правило, являются частью сформированного тромба в изолированном УЛП [34].

Несмотря на определенные ограничения, система LARIAT получила одобрение FDA и применяется для изоляции УЛП.

Новые устройства. В настоящее время разработан ряд устройств, которые в перспективе могут быть использованы для профилактики ТЭО у больных с ФП.

Устройство Lambre представляет собой саморасширяющееся устройство на основе нитинола, которое состоит из встроенного зонтика с большой поверхностью (4–6 мм), заполненного полиэтилентерефталатом. Его размеры составляют от 16 до 36 мм. Система доставки помещается в проксимальную часть УЛП, после чего зонтик разворачивается путем выталкивания устройства из оболочки. Происходит раскрытие зонтика и его фиксация крючками на стенках УЛП. Это устройство имеет два основных преимущества: небольшие размеры системы доставки и возможность репозиции при имплантации [35].

Устройство AEGIS обеспечивает закрытие УЛП экстракардиальным доступом и состоит из двух частей: лигатора и устройства, захватывающее ушко (граббера). Клешня граббера соединена с электродами, что позволяет идентифицировать и оценить расположение УЛП. В лигатор предварительно загружен шовный материал, который можно использовать повторно до тех пор, пока не будет достигнута полноценная изоляция УЛП. В настоящее время эта система была протестирована только в экспериментах на животных.

Система Transcatheter (Custom Medical Devices, Греция) – мягкое, бескаркасное устройство шаровидной формы, отличие которого состоит в том, что оно закрепляется в УЛП с помощью специального «клея», что снижает

риск перфорации. Опорный баллон выполнен из латекса и накладки из пенополиуретана. Это устройство было изучено только у 20 пациентов [36].

Система Coherex WaveCrest (Солт-Лейк-Сити, США) – это одно из последних изолирующих устройств, которое имеет форму раскрывающегося зонтика. Устройство имеет больше фиксирующих крючков, чтобы избежать эмболии устройства, а материал, из которого оно произведено, минимизирует образование тромбов и способствует быстрой эндотелизации. Это устройство было протестировано в экспериментальных исследованиях на животных с хорошими результатами. Затем было выполнено клиническое исследование, по результатам которого успех изоляции УЛП устройством WaveCrest составил 93,1% (у 68 из 73 пациентов). Из осложнений зафиксировано 2 перикардиальных выпота, в то время как осложнений, связанных с выполнением процедуры, эмболизации или тромбозов, вызванных применением устройства, выявлено не было [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий в настоящее время является серьезной проблемой современной кардиологии и медицины в целом. Расходы на лечение, связанные как с самим заболеванием, так и с его осложнениями, неуклонно растут. Для фибрилляции предсердий характерен высокий риск развития инсульта и системных эмболий и, как следствие, влияние на продолжительность и качество жизни пациентов.

В последние годы в качестве перспективного направления для профилактики инсультов у больных с неклапанной формой ФП рассматривается использование устройств для изоляции УЛП. Показано, что применение этих устройств является экономически выгодным по сравнению с антикоагулянтной терапией варфарином или НОАК. Существенным преимуществом

эндоваскулярной изоляции УЛП является возможность их использования у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтам.

Несмотря на хорошие непосредственные и среднеотдаленные результаты использования устройств для эндоваскулярной изоляции УЛП, у метода есть ряд ограничений. Основным является отсутствие наблюдений в отдаленном периоде и сравнение с пациентами, принимающими НОАК.

Целесообразным представляется проведение дальнейших исследований по уточнению показаний к использованию устройств для эндоваскулярной изоляции УЛП в клинической практике, необходимы данные длительных наблюдений и создание доказательной базы, подтверждающей преимущества эндоваскулярной изоляции УЛП по сравнению с применением новых пероральных антикоагулянтов.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология*. 2015; 55(6): 34-39. [Lynchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykin A.M., et al. What are the realities of prescription and control of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice? *Kardiologia*. 2015; 55 (6): 34-39]. (in Russ).
2. Mamchur S.E., Mamchur I.N., Khomenko E.A. et al. Catheter ablation for atrial fibrillation after an unsuccessful surgical ablation and biological prosthetic mitral valve replacement: A pilot study. *J. Chin. Med. Assoc.* 2014; 77(8): 409-415.
3. Kwong J.S., Lam Y.Y., Yan B.P., Yu C.M. Bleeding of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013; 27: 23-35.
4. Королева Т.В., Яфарова А.А., Щукина В.В., Григорян А.В. Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий. *Научная дискуссия: вопросы медицины*. 2016; 6(37): 22-26. [Koroleva T.V., Yafarova A.A., Shchukina V.V., Grigoryan A.V. Modern anticoagulant therapy for atrial fibrillation. *Nauchnaya Diskussiya: Voprosy Mediciny*. 2016; 6 (37): 22-26]. (in Russ).
5. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837-847.
6. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Т.Н. и др. Соглашение экспертов Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества аритмологов по периперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией и/или трепетанием предсердий, направленных на катетерное лечение нарушений ритма сердца или имплантацию антиаритмических устройств. *Вестник аритмологии*. 2016; 86: 72-77. [Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova T.N., et al. The consensus of experts of St. Petersburg branch of the All-Russian Scientific Society of Arrhythmology on perioperative anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and/or atrial flutter aimed at using catheter treatment of heart rhythm disturbances or implantation of antiarrhythmic devices. *Vestnik Aritmologii*. 2016; 86: 72-77]. (in Russ).
7. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Вопросы безопасности терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2016; 2: 127-139. [Kropacheva E.S., Panchenko E.P. Safety issues of therapy in patients with atrial fibrillation. *Aterotromboz*. 2016; 2: 127-139]. (in Russ).
8. Denas G., Gennaro N., Ferroni E. et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. *Int J Cardiol*. 2017; 249: 198-203.
9. Madden J.L. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J. Am. Med. Assoc.* 1949; 140: 769-772.
10. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 755-759.
11. Самко А.Н., Меркулов Е.В., Миронов В.М. и соавт. Эндоваскулярное закрытие ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией: обзор современных данных и собственный опыт применения. *Кардиология*. 2013; 4: 88-92. / Samko AN, Merkulov EV, Mironov VM, et al. Endovascular clo-

- sure of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation: review of current data and fist-hand experience in application. *Kardiologia*. 2013; 4: 88-92.
12. Pracon R., Grygoruk R., Dzielinska Z. et al. Percutaneous occlusion of the left atrial appendage with complex anatomy facilitated with 3D-printed model of the heart. *EuroIntervention*. 2016; 12(7): 927.
 13. Di Biase L., Burkhardt J.D., Mohanty P. et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2011; 122: 109-118.
 14. Starck C.T., Steffel J., Emmert M.Y. et al. Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2012; 15: 416-418.
 15. Sievert H., Lesh M.D., Trepels T. et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002, 105: 1887-1889.
 16. Nakai T., Lesh M.D., Gerstenfeld E.P. et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation*. 2002; 105: 2217-2222.
 17. Ostermayer S.H., Reisman M., Kramer P.H. et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 46: 9-14.
 18. Block P.C., Burstein S., Casale P.N. et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2009; 2: 594-600.
 19. Bayard Y.L., Omran H., Neuzil P. et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *Euro Intervention*. 2010; 6: 220-226.
 20. Meier B., Palacios I., Windecker S. et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2003; 60: 417-422.
 21. El-Gabry M., Shehada S., Wendt D., Mourad F. Emergent surgical removal of a migrated left atrial appendage occlude. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2018; 54(1): 191-192.
 22. Guerios E.E., Schmid M., Gloekler S. et al. Left atrial appendage closure with the Amplatzer cardiac plug in patients with atrial fibrillation. *Arg. Bras. Cardiol*. 2012; 98: 528-536.
 23. Majule D.N., Jing C., Rutahole W.M., Shonyela F.S. The Efficacy and Safety of the WATCHMAN Device in LAA Occlusion in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Contraindicated to Oral Anticoagulation: A Focused Review. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2018 Jun 29; [Epub ahead of print].
 24. Sick P.B., Schuler G., Hauptmann K.E. et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49: 1490-1495.
 25. Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G. et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374: 534-542.
 26. Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K. et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011; 123: 417-424.
 27. Reddy V.Y., Doshi S.K., Sievert H. et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013; 127: 720-729.
 28. Holmes DR Jr., Kar S., Proce M.J., et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long term warfarin: the PREVAIL trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 64: 1-12.
 29. Gianni C., Di Biase L., Trivedi C. et al. Clinical implications of leaks following left atrial appendage ligation with the LARIAT device. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2016; 9(10): 1051-1057.
 30. Lee R.J., Bartus K., Yakubov S.J. Catheter-based left atrial appendage (LAA) ligation for the prevention of embolic events arising from the LAA: Initial experience in a canine model. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2010; 3: 224-229.
 31. Bartus K., Han F.T., Bednarek J. et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62: 108-118.

32. Miller M.A., Gangireddy S.R., Doshi S.K. et al. A Multi-Center Study on Acute and Long-Term Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure using an Epicardial Suture Snaring Device. *Heart Rhythm*. 2014; 11(11): 1853-1859.

33. Matthew J., Price M., Douglas N. et al. Early Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Results from the U.S. Transcatheter LAA Ligation Consortium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 565–572.

34. Di Biase L., Burkhardt J.D., Gibson D.N., Natale A. 2D and 3D TEE evaluation of an early reopening of the LARIAT epicardial left atrial appendage closure device. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 1087-1088.

35. Yeow W.L., Matsumoto T., Kar S. Successful closure of residual leak following LARIAT procedure in a patient

with high risk of stroke and hemorrhage. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2014; 83(4): 661-663.

36. Lam Y.Y. A new left atrial appendage occluder (Lifetech LAMBE Device) for stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2013; 14: 134-136.

37. Toumanides S., Sideris E.B., Agricola T., Mouloupoulos S. Transcatheter patch occlusion of the left atrial appendage using surgical adhesives in high-risk patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 2236-2240.

38. Romero J., Natale A., Engstrom K., Di Biase L. Left atrial appendage isolation using percutaneous (endocardial/epicardial) devices: Pre-clinical and clinical experience. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016; 26(2): 182-199.

Поступила/Received 22.10.2018

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

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Е.С. Кропачева

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

Информация об авторе:

Кропачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: KateKrab@list.ru

Резюме

В обзоре отражены основные исследования, посвященные изучению генетических мишеней индивидуальной вариабельности лекарственного ответа на антитромботические препараты. В первой части отражены исследования, посвященные изучению генов, кодирующие субъединицы тромбоцитарных рецепторов, изучавшиеся в ассоциации возможного недостаточного эффекта ацетилсалициловой кислоты, а также белков-транспортеров и аллельных вариантов со сниженной функциональной активностью CYP450, с наличием которых ассоциируется недостаточный эффект на терапию клопидогрелом. Во второй части рассмотрены полиморфизмы, определяющие индивидуальную дозу и риск кровотечений на фоне чрезмерной гипокоегуляции у пациентов, принимающих варфарин. Также представлены современные данные, посвященные изучению генетически-обусловленных индивидуальных реакций на прием новых ингибиторов P2Y12-ингибиторов (prasugrel и ticagrelor) и прямых пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: антитромботические препараты, фармакогенетика, генотипирование, клопидогрел, варфарин, CYP450

Для цитирования: Кропачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 115-129. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>

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

PHARMACOGENETICS OF ANTITHROMBOTIC DRUGS: STATUS UPDATE ON THE PROBLEM

Ekaterina S. Kropacheva

Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15a 3ya Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552

Author credentials:

Kropacheva Ekaterina Stanislavovna, Cand. of Sci. (Med), Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7 (495) 150-44-19; e-mail: KateKrab@list.ru

Abstract

The review deals with the main trials devoted to the study of genetic markers of individual variability in drug response to antithrombotic agents. The first part describes the studies of the genes encoding the platelet receptor subunits studied in the association of the possible insufficient effect of acetylsalicylic acid, and transporter proteins and allelic variants with reduced CYP450 functional activity, which are associated with insufficient effect on clopidogrel therapy. The second part considers polymorphisms that determine the individual dose and the risk of bleeding due to excessive hypocoagulation in patients taking warfarin. It also presents current data on the study of genetically determined individual reactions to the new inhibitors: P2Y12 inhibitors (prasugrel and ticagrelor) and direct oral anticoagulants.

Keywords: antithrombotic drugs, pharmacogenetics, genotyping, clopidogrel, warfarin, CYP450

For citing: Kropacheva E.S. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. *Atherothrombosis*. 2018; 2:115-129. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

ВВЕДЕНИЕ

Основное требование к оптимальной антиромботической терапии – соблюдение баланса между эффективным подавлением системы свертывания крови и риском кровотечений [1–4]. Индивидуальная вариабельность лекарственного ответа от субтерапевтических концентраций, снижающих эффективность, до возрастания риска кровотечений при повышении концентрации лекарства, усложняет лечение. На лекарственный ответ оказывают влияние как клинические факторы, такие как возраст, пол, функция почек и печени, сопутствующая терапия, так и генетические, степень влияния которых широко варьируется для различных препаратов.

Фармакогенетика – относительно новая, но динамично развивающаяся область медицины, которая изучает изменения отдельных генов, влияющих на лекарственный ответ. Генетические полиморфизмы могут влиять на различные фармакологические реакции: абсорбцию, распределение, метаболизм. Генотипирование чувствительности к лекарственным веществам проводится методами, основанными на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР позволяет добиться значительного увеличения даже небольших концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК), полученных при взятии и выделении ДНК из биологического материала. Принцип использования ПЦР базируется на амплификации *in vitro* заданных фрагментов ДНК с полностью или частично известной последовательностью с использованием праймеров – искусственно синтезированных олигонуклеотидов, идентичных соответствующим участкам ДНК-мишени. Принципиальным для проведения генотипирования чувствительности к лекарственным веществам является проведение ПЦР в режиме реального времени.

Выполнение генетических исследований в настоящее время перестало быть объектом сугубо фундаментальной науки. Понимание

генетических факторов, лежащих в основе индивидуального ответа на лекарственное средство, дает клиницистам надежду на возможность персонализации терапии и минимизации риска побочных действий. Сформулированы основные постулаты, отражающие современную позицию в отношении обоснованности фармакогенетических исследований и требований к внедрению их в клиническую практику (табл. 1) [5].

Предпосылками к внедрению фармакогенетического подхода к назначению антиромботических препаратов является в первую очередь длительность лечения, во-вторых, кровотечение как основное побочное действие, а также повышение риска тромботических событий при недостаточном эффекте терапии. Но для того чтобы научные изыскания стали объектом практического применения, необходимо, чтобы преимущества применения лекарственного средства с использованием результатов фармакогенетического теста были доказаны результатами клинических исследований.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Несмотря на проводимую антиромботическую терапию, около 9% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) переносят повторное обострение ишемической болезни сердца (ИБС) в течение первого года лечения [6]. Одной из причин может быть недостаточное блокирование реактивности тромбоцитов, несмотря на постоянную терапию антиагрегантами. Больные, получающие антиагрегантные препараты, демонстрируют различную степень лабораторного подавления активности тромбоцитов. Вопрос о наличии «лабораторной резистентности» к антиагрегантам изучается в течение длительного времени [7–10]. Однако до сих пор нет согласия о едином определении резистентности и ее количественных критериях, а также не определен тест с наилучшей предсказательной

ТАБЛИЦА 1. Необходимость фармакогенетического исследования и требования к внедрению его в практику [5]
TABLE 1. Necessity in pharmacogenetic study and requirements for its implementation in practice [5]

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НЕОБХОДИМО	ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ
При применении ЛС с узким терапевтическим диапазоном	Наличие выраженной связи между выявляемым аллелем и развитием нежелательных лекарственных реакций
При применении ЛС со значимыми побочными действиями	Выявляемый аллель должен встречаться в популяции не < 1%
При применении у пациентов из групп риска развития НЛР	Должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста
При длительном применении ЛС	Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом
При отсутствии или ограниченности альтернативного лечения	

Примечание: ЛС – лекарственное средство, НЛР – нежелательная лекарственная реакция.

значимостью, ставший бы «золотым стандартом». Также остается неясным, насколько лабораторная резистентность может быть ответственной за клинические неудачи лечения [7]. Все это предрекло поиск генетических аспектов недостаточного лекарственного ответа на антиагрегантные препараты.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо блокирует циклооксигеназу (ЦОГ), следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А₂ – одного из основных индукторов агрегации тромбоцитов. Несмотря на длительный опыт использования АСК в качестве профилактики сердечно-сосудистых событий, вопрос о недостаточном ответе на АСК остается дискуссионным. «Недостаточный эффект» на терапию аспирином обусловлен множеством факторов, и в первую очередь клинической тяжестью больного. С точки зрения фармакогенетики причинами вариабельности ответа на АСК могут выступать различные гены, кодирующие циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу –2 (PTGS1, PTGS2), субъединицы тромбоцитарных рецепторов

(ITGB3, ITGA2), а также рецепторы гликопротеидов GPIIb/IIIa, изученные в исследованиях [11–23]. Общим ограничением подобных исследований является небольшой объем выборки, низкая воспроизводимость результатов, а также отсутствие единого определения «резистентности к аспирину», что не позволяет сопоставлять результаты.

Циклооксигеназа-1 Исследования влияния полиморфизма гена PTGS1, кодирующего циклооксигеназу-1, были изучены в ряде достаточно разнородных исследований, объединенный анализ которых не показал ассоциации ответа на АСК с полиморфизмом гена PTGS1 [11–14].

Циклооксигеназа-2 Несмотря на то что степень ингибирования ЦОГ-1 ацетилсалициловой кислотой в 170 раз больше, чем ЦОГ-2, полиморфизмы последней изучались как потенциальная причина вариабельности ответа на АСК. Полученные данные носили противоречивый характер, демонстрируя как снижение [15–16], так и повышение риска [17–18] сердечно-сосудистых событий. Объединенный анализ, включивший почти 50 тыс. пациентов, показал снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

у носителей аллеля rs20417C, принимавших АСК [19].

ITGA2

Однонуклеотидный полиморфизм 807Т в гене ITGA2, кодирующий мембранный гликопротеин Ia/IIa (называемый также интегрин α^2/β_1), ассоциировался с высоким уровнем экспрессии гена, что не имело достоверного влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих АСК после ОКС, перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки [20].

PEAR1

Полиморфизм rs12041331 гена PEAR1, копирующего эндотелиальный рецептор агрегации тромбоцитов, ассоциировался со сниженной агрегацией тромбоцитов в небольшом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах [21]. Анализ базы данных 3449 больных стабильной ИБС, получающих АСК, показал отсутствие связи между указанным полиморфизмом и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

Рецептор GP IIb/IIIa

Рецепторы GP IIb/IIIa играют ключевую роль в агрегации тромбоцитов. Субъединица IIIa кодируется геном ITGB3. Исследования [12,14, 22–23] показали связь между полиморфизмами P1A1/A2 в гене рецептора гликопротеина IIIa и эффектом АСК, но только при оценке подобного у здоровых лиц, при исследовании же больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями этот эффект был статистически незначимым.

Таким образом, фармакогенетическая изменчивость описанных генов не имеет достоверной связи с антитромбоцитарной эффективностью ацетилсалициловой кислоты. Особенностью АСК является ее быстрая всасываемость и необратимая блокада ЦОГ-1 в тромбоцитах уже в низких дозах ≤ 100 мг. Важно, что АСК остается единственным препаратом, рекомендованным для длительной вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений,

в связи с чем исследования генетической резистентности к аспирину не имеет практического значения.

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Механизм действия тиенопиридиновых производных, к которым относятся клопидогрел и прасугрел, заключается в ингибировании АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых рецепторов P2Y₁₂.

КЛОПИДОГРЕЛ

Клопидогрел является пролекарством, его антитромбоцитарное действие является наименее предсказуемым из-за сложного метаболизма.

Абсорбция

Абсорбция клопидогрела происходит с участием Р-гликопротеина, который кодируется геном ABCB1. Генотип ТТ гена ABCB1 (в позиции 3435) приводит к снижению всасывания препарата по сравнению с генотипом СС [24]. Исследования, описывающие влияние указанного полиморфизма на активность тромбоцитов, неоднозначны [24–29]. Данные французского регистра FAST-MI продемонстрировали увеличение частоты неблагоприятных событий у носителей полиморфного аллеля по сравнению с генотипом СС [25], так же как и исследование Simon с соавт. [26] Однако эти данные не воспроизводились в метаанализе [27], включившем в себя более 19000 пациентов, где не было показано влияния полиморфизма гена ABCB1 на развитие клинических исходов (инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт).

После абсорбции клопидогрела в кишечнике около 85% препарата инактивируется эстеразами печени, а дальше для превращения его в активный метаболит, необратимо блокирующего АДФ-индуцированную агрегацию, требуется двухэтапная биотрансформация с участием ферментов CYP2C19, CYP2B6 и CYP1A2 на первом этапе превращений и CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5 и PON1 на втором этапе [28]. Практически все эти ферменты

имеют генетические варианты с высокой и низкой активностью.

CYP2C19

Существует, по крайней мере, 8 аллельных вариантов CYP2C19 – основного фермента биотрансформации клопидогрела [30]. Ассоциация носительства аллельных вариантов CYP2C19, ответственных за ослабленный метаболизм клопидогрела, с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов была продемонстрирована в исследованиях [29–34]. Наряду с лабораторным подтверждением недостаточного подавления активности тромбоцитов у носителей полиморфных аллелей исследованием TRITON-TIMI 38 [35], было продемонстрировано достоверное увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. тромбоза стента у больных с ОКБ. Исследования после плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) также подтвердили значимость полиморфизма в отношении развития осложнений [25, 31–32, 36].

Принимая во внимание тот факт, что клопидогрел является пролекарством, подвергающимся сложному метаболизму, логичным представлялось оценить возможность преодоления недостаточного подавления реактивности тромбоцитов за счет увеличения дозы препарата. Подобный подход изучался в рамках исследований GRAVITAS [37] и ARCTIC-GENE study [38]. Оба исследования сравнивали высокую дозу клопидогрела против стандартной у больных, подвергаемых ЧКВ, и не показали разницы в развитии сердечно-сосудистых событий к окончанию периода наблюдения, составившего 6 месяцев в исследовании GRAVITAS, и 1 год в исследовании ARCTIC-GENE study.

Помимо аллельных вариантов, ответственных за ослабление эффекта клопидогрела, был выявлен полиморфизм CYP2C19*17, гомозиготный вариант которого ассоциировался с повышением риска кровотечений [39–42]. Возможно, однако, что для данного аллельного варианта

имеет значение этническая принадлежность. Так, проведенный в 2017 г. метаанализ Huang [42], включивший более 14000 пациентов, показал, что при достоверном влиянии аллельного варианта *17 на риск кровотечений среди пациентов европеоидной расы данная ассоциация не была статистически достоверной.

CYP3A4

CYP3A4 – важный фермент системы CYP450, с участием которого метаболизируют до 50% всех лекарственных средств. В настоящее время описаны 22 генетических полиморфизма, большинство из которых не имеет принципиального клинического значения в активности фермента. Для клопидогрела наиболее изучены аллельные варианты 3A4*1B, 3A4*1G, 3A4*3C, 3A4*18 и 3A4*22 [43–45]. Однако данные работы отличались немногочисленностью выборки и большой вариабельностью полученных результатов, в связи с чем не имеют большого клинического значения.

CYP3A5

Данный полиморфизм был изучен в крайне небольших работах, среди неоднозначных результатов которых в том числе было показано неблагоприятное влияние полиморфных аллельных вариантов CYP3A5 на прогноз больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [46].

PON1

Параоксоназа 1, кодирующая эстеразы печени и принимающая участие в биотрансформации клопидогрела, имеет на сегодняшний день два описанных аллельных варианта – rs662 (Q192R) и rs854560 (L55M). Полученные в настоящее время данные носят противоречивый характер [47–49], демонстрируя ассоциацию полиморфизма с недостаточным подавлением функции тромбоцитов при отсутствии влияния на развитие исходов, в том числе и при попытке преодолеть высокую остаточную реактивность тромбоцитов увеличением дозы клопидогрела до 600 мг [49]. В то же время в исследовании [50], оценивавшем на основании повторной

коронароангиографии проходимость стента после ОКС у 504 больных, аллельный вариант Q192R показал себя независимым предиктором рестеноза.

Таким образом, в настоящее время является определенным, что у больных, получающих клопидогрел в стандартной дозировке, носительство аллельных вариантов CYP 450 со сниженной функциональной активностью ассоциируется со снижением содержания активного метаболита, уменьшением подавления функции тромбоцитов и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стента. При этом увеличение дозы клопидогрела по данным рандомизированных исследований не приводит к улучшению прогноза.

Выступая против рутинной оценки чувствительности к клопидогрелу и персонализации на этом основании антитромбоцитарной терапии, в 2010 г. эксперты АССР обращали внимание на возможность выполнения генотипирования при проведении ЧКВ у больных высокого риска. Однако появление новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов поставили в этом вопросе точку. В настоящее время позиция экспертов выражена в том, что у больных с ОКС следует отдавать предпочтение новым ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов, а больным, подвергаемым плановым ЧКВ, показана терапия клопидогрелом в стандартной дозировке и проведение генотипирования им не показано.

ПРАСУГРЕЛ

Прасугрел, являющийся антагонистом P2Y₁₂-рецепторов, представляет собой препарат с достаточно простым метаболизмом, он хорошо всасывается из кишечника и достигает максимальной концентрации менее чем через 1 час. В отличие от клопидогрела, по результатам исследования TRITON-TIMI, аллельные варианты гена ABCB1, кодирующего Р-гликопротеин, не оказывают влияния на клинические исходы у больных, получающих прасугрел [37].

После всасывания прасугрел подвергается гидролизу в кишечнике, с дальнейшей биотрансформацией с участием двух изоферментов: CYP2B6 и CYP3A4. В рамках исследования TRITON-TIMI было проведено генотипирование 1466 больных, при этом влияние аллельных вариантов CYP2B6, 2C9, 2C19, 3A5 на реактивность тромбоцитов не была продемонстрирована [35].

Интересным представляется небольшое исследование [51], показавшее, что носительство аллельного варианта 2C19*17 у пациентов, подвергнутых ЧКВ в связи с ОКС, принимавших прасугрел, сопровождалось повышением риска кровотечений. Однако исследование включило в себя немногим больше 200 пациентов, а в крупном исследовании TRITON-TIMI анализ аллельных вариантов CYP2C19*17 не проводился.

PON 1 В рамках исследования TRITON-TIMI была проведена оценка генотипа PON1 (параоксоназы1) у пациентов, получающих прасугрел. Влияния аллельного варианта Q192R (rs662 A>G) на конечные точки, включая тромбоз стента, показано не было [35].

PEAR 1 Генетическое исследование двух локусов гена PEARL 1 (от rs3737224 до rs822442 и от rs1214331 до rs12566888), выполненное у 36 здоровых добровольцев после приема 10 мг прасугрела, показало высокую остаточную реактивность тромбоцитов, измеренную с помощью теста VeriFyNow. Однако данные этой небольшой поисковой работы неправомерно экстраполировать на всю популяцию [52]. Тем не менее в 2018 г. было проведено исследование, включившее 582 больных, подвергнутых ЧКВ, как в плановом порядке, так и в связи с развитием ОКС, получавших двойную антиагрегантную терапию с использованием всех классов ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов. Проведенное исследование выявило достоверную ассоциацию гомозиготного полиморфизма PEAR1 rs2768759 с развитием первичной конечной точки, включавшей в себя

смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Однако ассоциация с приемом препаратов и оценка эффекта каждого из них на функцию тромбоцитов не изучались [53].

ТИКАГРЕЛОР

Тикагрелор является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂-рецепторов к АДФ. Не взаимодействуя непосредственно с местом связывания самого АДФ, тикагрелор предотвращает передачу сигнала через P2Y₁₂-рецептор. Тикагрелор быстро абсорбируется и достигает пика своей концентрации в плазме через 90 минут.

В рамках исследования PLATO была проведена оценка влияния полиморфизмов в генах ABCB1 и CYP2C19 на эффективность терапии тикагрелором, при этом частота развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) через 12 месяцев лечения не зависела от носительства аллельных вариантов [54].

Оценка влияния полиморфизмов гена CYP2C19 также была оценена в исследованиях ONSET/OFFSET и RESPOND, подтвердивших преимущество тикагрелора перед клопидогрелом, независимо от генотипа CYP2C19 [55].

Тикагрелор преимущественно метаболизирует при участии фермента CYP3A4, при этом антитромбоцитарным действием обладает и сам тикагрелор, и его главный метаболит AR-C124910XX. В работе [56] влияния полиморфизма гена CYP3A4 на эффективность терапии тикагрелором выявлено не было.

В дополнение к уже известным работам, изучавшим фармакогенетику тикагрелора в небольшом исследовании [57], включившем больных со стабильными проявления атеросклероза, получавших терапию тикагрелором, не было выявлено влияния на его фармакодинамический эффект однонуклеотидных замен в генах P2Y₁₂, P2Y₁ и ITGB3.

Таким образом, взятые вместе результаты перечисленных исследований подтверждают

что индивидуальные реакции на прием новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel и тикагрелор) менее подвержены влиянию генетических полиморфизмов, чем клопидогрел, что в сочетании с выявленными клиническими преимуществами нашло отражение в рекомендациях, отдающих им предпочтение при лечении больных с ОКС.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ВАРФАРИН

Варфарин по-прежнему остается одним из самых широко назначаемых антикоагулянтов, а в ряде случаев его назначение не имеет альтернативы. Доза варфарина подбирается индивидуально под контролем МНО, и наиболее уязвимым с точки зрения безопасности является начало лечения. Несмотря на длительный клинический опыт, основной сложностью терапии варфарином для практического здравоохранения является узкое терапевтическое окно и большие межиндивидуальные вариации лекарственного ответа, что, несомненно, связано с сопутствующей терапией, диетой и основными клиническими характеристиками пациента. Однако в настоящее время определено, что доза варфарина детерминирована генетически. Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P-450 CYP2C9, а молекулой-мишенью является витамин К-эпоксидредуктазный комплекс (VKORC₁).

CYP2C9

Варфарин представляет собой рацематическую смесь S- и R-энантиомеров. При этом S-варфарин окисляется под действием CYP2C9, а R-энантиомер – с участием CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Антикоагулянтная активность S-варфарина в 5 раз выше активности R-варфарина, поэтому именно активность CYP2C9 определяет скорость биотрансформации варфарина.

Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит

к снижению скорости биотрансформации варфарина и повышению его концентрации в плазме крови и ассоциируется с низкой поддерживающей дозой варфарина, чрезмерной гипокоагуляцией и повышением риска кровотечений [58–64].

Частота носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди пациентов, получающих варфарин, по данным исследований, проведенных на различных этнических группах, составляет около 15–20% [58, 61–63, 65]. Наибольшая частота кровотечений при терапии варфарином отмечается в начале терапии. Очевидно, что использование стандартной схемы подбора дозы варфарина у носителей «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 чревато развитием чрезмерной гипокоагуляции с высоким риском кровотечений, что обусловлено тем, что таким пациентам требуется гораздо меньшая насыщающая и поддерживающая доза [57–64].

В 2005 году были опубликованы данные метаанализа Sanderson S. [65], включившего 11 исследований, посвященных изучению влияния носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 на терапию варфарином. Суточная доза варфарина снижалась на 17% для аллельных вариантов CYP2C9*2 и на 37% для аллельных вариантов CYP2C9*3. Частота кровотечений увеличивалась в 1,91 раза при носительстве одного и в 2,26 раза при носительстве двух «медленных» аллелей.

VKORC1

Поиск полиморфизмов в промоторной зоне гена, кодирующего VKORC1, позволил выделить две группы гаплотипов: низких и высоких доз варфарина. В исследовании [66] показано, что у пациентов с генотипом AA наблюдается снижение экспрессии гена, кодирующего VKORC1, что объясняет потребность в низких дозах варфарина у этой категории пациентов. У пациентов с генотипом GG наблюдается обратная ситуация: повышение экспрессии

гена, кодирующего VKORC1, приводит к тому, что эти пациенты нуждаются в более высоких поддерживающих дозах варфарина. Наряду с зависимостью дозы варфарина от генотипа VKORC1, была показана достоверная ассоциация аллельных вариантов AA/AG VKORC1 с развитием чрезмерной антикоагуляции и повышенным риском кровотечений [64, 66–69].

CYP4F2

Полученные данные исследований [70–73] свидетельствуют о том, что носительство варианта TT гена CYP4F21297C>T (rs2108622) приводит к необходимости увеличения дозы варфарина, однако степень влияния данного фермента определяет разницу не более чем в 10–20% по сравнению с вариантом CC.

Сравнение фармакогенетического и стандартного подходов к подбору дозы варфарина

В 2007 году организация FDA (Food and Drug Administration) одобрила внесение поправки к инструкции по применению варфарина о том, что в случае носительства аллельных вариантов CYP2C9*2/CYP2C9*3 или генотипа AA/GA по VKORC1 стартовая доза варфарина должна быть уменьшена. А в 2010 г. в листовку к препарата были внесены дополнения о существовании фармакогенетического подхода к дозированию варфарина.

Гипотезой, положенной в основу целесообразности фармакогенетического подхода, было уменьшение числа кровотечений и сокращение периода времени, необходимого для достижения стабильных целевых значений МНО за счет исключения развития чрезмерной гипокоагуляции у больных – «носителей медленных аллелей», у которых стандартная насыщающая доза варфарина заведомо больше терапевтической.

Еще в 2009 г. было опубликовано исследование [74], показавшее, что применение фармакогенетического тестирования позволяет уменьшить время подбора дозы варфарина для достижения целевого уровня МНО. В исследовании

[75] было показано, что применение фармакогенетического подхода позволяет в 5 раз снизить частоту кровотечений при применении варфарина, подобные результаты были воспроизведены в метаанализе 2015 г. [76].

Однако крупными исследованиями не было выявлено преимуществ фармакогенетического подхода в отношении развития конечных точек (смерть, тромбоэмболии, кровотечения) [77, 78]. Тем не менее в рамках исследования ENGAGE AF было проведено отдельное сравнение пациентов-носителей «полиморфных аллелей», получавших варфарин. Данный субанализ показал сопоставимость профиля безопасности эдоксана и варфарина, у больных, не являющихся носителями «медленных мутантных аллелей», в то время как у пациентов, носителей генотипа CYP2*2/CYP2*3, число кровотечений достоверно отличалось от обеих описанных выше подгрупп. Это дало авторам возможность высказать предположение, что проведение генотипирования может быть полезным в выявлении больных, у которых будет трудно достичь целевых значений МНО, и поэтому таким пациентам надо сразу назначать прямые пероральные антикоагулянты [79].

Резистентность к варфарину

Среди возможных целей генетических исследований рассматривалась возможность выявления причин резистентности к варфарину, состояния, когда для достижения целевых значений МНО требуется суточная доза ≥ 20 мг. Наиболее часто явления «резистентности» можно объяснить отсутствием приверженности лечению, приемом высоких доз витамина К1 или лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP 2C9. Истинная фармакодинамическая резистентность встречается очень редко – по данным специализированных клиник ее частота не превышает 1%.

Потенциальным фармакодинамическим механизмом, лежащим в основе резистентности к варфарину, может быть полиморфизм гена VKORC1. В работе [70] описан ряд несинонимичных замен в гене VKORC1, ответственных

за развитие резистентности к варфарину. В специальной литературе и интернете описаны единичные пациенты, которых можно отнести к резистентным к варфарину [71, до 82]. Проведение секвенирования гена VKORC1, вероятно, поможет ответить на этот вопрос, но данная методика представляет собой сложный и дорогостоящий метод. Поэтому на настоящий момент генотипирование не может выявить причины «резистентности» к варфарину.

Таким образом, несмотря на полученные результаты, позиция экспертов однозначно против рутинного генотипирования всех пациентов перед назначением варфарина. Среди возможных объяснений – отсутствие достоверного влияния на жесткие клинические конечные точки (смертность, тромбоэмболии, кровотечения), по данным рандомизированных исследований, а также высокая стоимость фармакогенетического тестирования, не покрываемая медицинским страхованием. Но самое главное это то, что при условии хорошо организованной системы патронажа генетическое тестирование, вероятно, не принесет дополнительной пользы. Ответить на вопрос о генетически-обусловленных причинах «резистентности» к варфарину в настоящее время генотипирование не может.

ПРЯМЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ДАБИГАТРАН

Прямой ингибитор тромбина дабигатрана этаксилат быстро абсорбируется из кишечника (с участием Р-гликопротеина), после чего подвергается гидролизу в активный дабигатран с помощью кишечных и печеночных карбоксилэстераз. Метаболизм дабигатрана происходит без участия ферментов системы CYP450, что должно минимизировать клинически значимые взаимодействия с другими препаратами, чья биотрансформация также связана с изоферментами P450.

В рамках исследования RE-LY 2944 пациента были генотипированы, включая ген кишечного

транспортера ABCB1 Р-гликопротеина и два полиморфизма CES1 [83]. Минорный аллель rs4148738 ABCB1 способствовал повышению концентрации дабигатрана на 12%. Полиморфизм rs2244613p (найденный, по крайней мере, у 32,8% больных) ассоциировался со снижением концентрации дабигатрана на 15% и ассоциировался со снижением риска всех кровотечений, без статистически достоверной разницы при оценке больших кровотечений. Наличие минорных аллелей rs4148738 ABCB1 и rs8192935 CES1 не приводили к клинически значимым изменениям частоты ишемических и геморрагических событий [83]. Тем не менее небольшие работы выявили повышение концентрации дабигатрана у больных – носителей аллельного варианта CES1 SNP rs8192935 [84], а также ассоциацию аллельного варианта rs1045642 гена ABCB1 с развитием кровотечений у больных после замены коленного сустава [85].

Таким образом, вопрос о влиянии аллельных вариантов ABCB1 и CES1 на безопасность терапии дабигатраном, возможно, требует дальнейшего изучения.

РИВАРОКСАБАН

Абсорбция и экскреция из кишечника и почечных канальцев ривароксабана регулируется Р-гликопротеином и трансмембранным белком BCRP (breast cancer resistance protein). Две трети препарата метаболизируются с помощью фермента CYP3A4/3A5 и CYP2J2 [86].

Исследований влияния аллельных вариантов ABCB1, ABCG2, кодирующего трансмембранный белок BCRP, а также изоферментов CYP3A4 и CYP2J2 у пациентов, принимающих ривароксабан, не проводилось.

АПИКСАБАН

Апиксабан широко абсорбируется из кишечника с участием Р-гликопротеина и трансмембранного белка BCRP и связывается с белками плазмы. Метаболизм апиксабана осуществляется

преимущественно с участием изоферментов CYP3A4/A5, в меньшей степени – CYP1A2 и CYP2J2 [86]. Систематических исследований фармакогенетики апиксабана нет. Тем не менее описаны три аллельные варианты фермента SULT1A1 (SULT1A1*1, SULT1A1*2, SULT1A1*3), ответственного за конъюгирование о-деметилапиксабана, основного метаболита апиксабана, роль которых пока остается неясной [87].

ЭДОКСАБАН

Кишечная абсорбция эдоксабана происходит при участии Р-гликопротеина. Большая часть эдоксабана экскретируется почками также с участием Р-гликопротеина. Учитывая крайне небольшой процент препарата (<4%), метаболизирующегося цитохромами, вероятность их генетических влияний на фармакодинамику крайне мала, хотя подобных исследований не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие фармакогенетика из области фундаментальных знаний шагнула с клиническую практику, что связано как с повышением доступности генетических исследований, так и со снижением их стоимости. Но в реальности генетические исследования постигла неудача. Оценка чувствительности к ацетилсалициловой кислоте не рекомендуется из-за отсутствия клинической значимости «резистентности к аспирину». Рутинная оценка чувствительности к клопидогрелу и варфарину, несмотря на выявленные генетические доминанты, определяющие индивидуальный лекарственный ответ, не рекомендована.

Тем не менее понимание генетических механизмов индивидуальной вариативности ответа на лекарственное средство стали предпосылками создания новых препаратов, чьим несомненным достоинством является их малая приверженность влиянию

генетических изменений. Актуальность фармакогенетике придают недавние достижения в области геной инженерии, что в сочетании

с накопленными клиническими данными позволяет двигаться в сторону персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.
- 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). *European Heart Journal*, 2018 January 14; 39(Issue 3): 213–260.
- Диагностика и лечение Фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012. 112 с./
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e637S–68S. doi: 10.1378/chest.11-2306. pmid:22315274.
- Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2001; 1: 3-10 [Sychev D.A. Guidelines for pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2001; 1: 3-10.] (In Russ).
- Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2003 Jan; 2(1): 15-28.
- Braunwald E., Angiolillo D., Bates E., et al. Assessing the current role of platelet function testing. *Clin Cardiol*, 2008 Mar; 31(3 Suppl 1):I10-6. doi: 10.1002/clc.20361.
- Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L., et al Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2009 Feb; 30(4):426-35.
- Lordkipanidzé M., Pharand C., Schampaert E. et al A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 2007 Jul; 28(14): 1702-8. Epub 2007 Jun 14.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 Mar 19; 41(6): 961-5.
- Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J. Thromb. Haemost.* 2005 Oct; 3(10): 2340-5. Epub 2005 Sep 9.
- Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008 Aug; 66(2): 222-32. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x. Epub 2008 Apr 22.
- Voorra D., Horton J., Shah S.H., et al. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use. *Am. Heart J.* 2011 Jul; 162(1): 166-72.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.026.
- Weng Z., Li X., Li Y., et al The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Nov 14; 8(11): e78093. doi: 10.1371/journal.pone.0078093. eCollection 2013.
- Cipollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in *Atherothrombosis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004 Feb; 24(2): 246-55. Epub 2003 Oct 30.
- Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A et al Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013 Jan; 35(1):95-9. doi: 10.1007/s11239-012-0777-8.
- Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2

- inhibitors. *JAMA*. 2001 Aug 22-29; 286(8): 954-9.
18. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3; 332(7553): 1302-8.
 19. Ross S., Eikelboom J., Anand S.S. et al Association of cyclooxygenase-2 genetic variant with cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2014 Sep 1; 35(33): 2242-8a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu168. Epub 2014 May 5.
 20. Kunicki T.J., Williams S.A., Nugent D.J., et al. Lack of association between aspirin responsiveness and seven candidate gene haplotypes in patients with symptomatic vascular disease. *Thromb. Haemost.* 2009 Jan; 101(1): 123-33.
 21. Backman J.D., Yerges-Armstrong L.M., Horenstein R.B. et al. Prospective Evaluation of Genetic Variation in Platelet Endothelial Aggregation Receptor 1 Reveals Aspirin-Dependent Effects on Platelet Aggregation Pathways. *Clin. Transl. Sci*. 2017 Mar; 10(2): 102-109. doi: 10.1111/cts.12438. Epub 2017 Jan 11.
 22. O'Connor C.T., Kiernan T.J., Ya B.P. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab. Toxicol*. 2017 Jul; 13(7): 725-739. doi: 10.1080/17425255.2017.1338274. Epub 2017 Jun 13.
 23. Spiewak M., Małek Ł.A., Kostrzewa G., et al. Influence of C3435T multidrug resistance gene-1 (MDR-1) polymorphism on platelet reactivity and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2009 Aug; 67(8): 827-34.
 24. Wang X.Q., Shen C.L., Wang B.N. et al. Genetic polymorphisms of CYP2C19 2 and ABCB1 C3435T affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel in 401 patients with acute coronary syndrome. *Gene*. 2015 Mar 10; 558(2): 200-7. doi: 10.1016/j.gene.2014.12.051. Epub 2014 Dec 24.
 25. Calderón-Cruz B., Rodríguez-Galván K., Manzo-Francisco L.A., et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene is associated with poor clopidogrel responsiveness in a Mexican population undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res*. 2015 Nov; 136(5): 894-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.08.025. Epub 2015 Sep 4.
 26. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 363-75. doi: 10.1056/NEJMoa0808227. Epub 2008 Dec 22.
 27. Hou X., Han W., Gan Q. et al. CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms correlate with the recurrence of ischemic cardiovascular adverse events after clopidogrel treatment. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jun; 32(5): e22369. doi: 10.1002/jcla.22369. Epub 2018 Feb 4.
 28. Singh M., Shah T., Adigopula S., et al. CYP2C19*2/ABCB1-C3435T polymorphism and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients on clopidogrel: is clinical testing helpful? *Indian Heart J*. 2012 Jul-Aug; 64(4): 341-52. doi: 10.1016/j.ihj.2012.06.003. Epub 2012 Jun 21.
 29. Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Jul; 20(7): 463-5. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385420.
 30. Strom C.M., Goos D., Crossley B., et al. Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory. *Genet. Med*. 2012 Jan; 14(1): 95-100. doi: 10.1038/gim.0b013e3182329870. Epub 2011 Oct 7.
 31. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P., et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition afterloading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006 Nov 7; 48(9): 1742-50. Epub 2006 Oct 17.
 32. Buonamici P., Marcucci R., Migliorini A., et al Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007 Jun 19; 49(24): 2312-7. Epub 2007 Jun 4.
 33. Viviani Anselmi C., Briguori C., Roncarati R. et al Routine assessment of on-clopidogrel platelet reactivity and gene polymorphisms in predicting clinical outcome following drug-eluting stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Nov; 6(11): 1166-75. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.010.
 34. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008 May 20; 51(20): 1925-34. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.056.
 35. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic

- analysis. *Lancet*. 2010 Oct 16; 376(9749): 1312-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1.
36. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., et al Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009 Jan 24; 373(9660): 309-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0. Epub 2008 Dec 26.
 37. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011 Mar 16; 305(11): 1097-105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
 38. Collet J.P., Hulot J.S., Cuisset T. et al Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015 Nov; 71(11): 1315-24. doi: 10.1007/s00228-015-1917-9. Epub 2015 Aug 13.
 39. Galeazzi R., Olivieri F., Spazzafumo L., et al. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 Genetic Variants Predicts Risk of Major Bleeding and Thrombotic Events in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel. *Drugs Aging*. 2018; 35(7): 649-656. doi:10.1007/s40266-018-0555-1.
 40. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010 Feb 2; 121(4): 512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194. Epub 2010 Jan 18.
 41. Grosdidier C., Quilici J., Loosveld M., et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am. J. Cardiol.* 2013 Apr 1; 111(7): 985-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.013. Epub 2013 Jan 19.
 42. Huang B., Cui D.J., Ren Y., et al. Effect of cytochrome P450 2C19*17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel-treated patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci.* 2017 Sep 26; 22: 109. doi: 10.4103/jrms.JRMS_590_16. eCollection 2017.
 43. García-Lagunar M.H., Consuegra-Sánchez L., Conesa-Zamora P., et al. Genotyping of six clopidogrel-metabolizing enzyme polymorphisms has a minor role in the assessment of platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome. *Anatol. J. Cardiol.* 2017 Apr; 17(4): 303-312. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7390. Epub 2017 Feb 1.
 44. Lee J.S., Cheong H.S., Kim L.H. et al. Screening of Genetic Polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 Genes. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013 Dec; 17(6): 479-84. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.6.479. Epub 2013 Dec 16.
 45. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006 Aug; 26(8): 1895-900. Epub 2006 Apr 27.
 46. Suh J.W., Koo B.K., Zhang S.Y., et al Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *CMAJ*. 2006 Jun 6; 174(12): 1715-22.
 47. Nishio R., Shinke T., Otake H., et al Paraoxonase-1 activity affects the clopidogrel response in CYP2C19 loss-of-function carriers. *Thromb. Res.* 2013 Nov; 132(5): 558-64. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.008. Epub 2013 Sep 13.
 48. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., et al. PON1 Q192R genetic variant and response to clopidogrel and prasugrel: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and a meta-analysis of clinical outcomes. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016 Apr; 41(3): 374-83. doi: 10.1007/s11239-015-1264-9.
 49. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F., et al. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011 Aug 1;4(4):429-36. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960112. Epub 2011 Jun 17.
 50. Ma W., Liang Y., Zhu J. et al Relationship of paraoxonase-1 Q192R genotypes and in-stent restenosis and re-stenting in Chinese patients after coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2016 Aug;251:305-310. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.901. Epub 2016 Jul 15.
 51. Cuisset T, Loosveld M, Morange PE et al. CYP2C19*2 and *17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012 Dec; 5(12): 1280-7. doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.015.
 52. Xiang Q., Cui Y., Zhao X., Zhao N. Identification of PEAR1 SNPs and their influences on the variation in prasugrel pharmacodynamics. *Pharmacogenomics*. 2013 Jul; 14(10): 1179-89. doi: 10.2217/pgs.13.108.
 53. Stimpfle F., Bauer M., Rath D. et al. Variants of PEAR1 Are Associated With Outcome in Patients With ACS and Stable CAD Undergoing PCI. *Front Pharmacol.*

- 2018 May 15; 9: 490. doi: 10.3389/fphar.2018.00490.eCollection 2018.
54. Wallentin L., James S., Storey R.F., et al Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010 Oct 16; 376(9749): 1320-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61274-3.
 55. Tantry U.S., Bliden K.P., Wei C. et al First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2010 Dec;3(6):556-66. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958561. Epub 2010 Nov 15.
 56. Varenhorst C., Eriksson N., Johansson et al. Ticagrelor plasmalevels but not clinical outcomes are associated with transporter and metabolism enzyme genetic polymorphisms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(12): 25. doi: 10.1016/S0735-1097(14)60025-5.
 57. Storey R.F., Thornton M.S., Lawrance R., et al Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009 Aug; 20(5): 341-8. doi: 10.1080/09537100903075324.
 58. Scordo M.G., Pengo V., Spina E., Dahl M.L., Gusella M., Padriani R. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2002; 72: 702-710.
 59. Hermida J., Zarza J., Alberca I., et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood*. 2002; 99: 4237-4239.
 60. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B., Longtine J., et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb. Haemost*. 2004; 91: 1123-1128.
 61. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. с соавт. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 6: 24-31. [Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E., et al. CYP2C9 * 2 and CYP2C9 * 3 allelic variants of cytochrome CYP2C9 in the St. Petersburg population and their clinical significance in anticoagulant warfarin therapy. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2004; 6: 24-31.] (In Russ).
 62. Zhu Y., Shennan M., Reynolds K. et al. Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 1199-1205.
 63. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. с соавт. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. *Кардиология*. 2008; 3: 77-83.
 64. Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. с соавт. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). *Кардиологический вестник*. 2008; III, 2(15): 38-44 [Panchenko E.P., Mikheeva Yu.A., Sychev D.A., et al. A new approach to improving warfarin therapy safety (results of pharmacogenetic studies). *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2008; III, 2 (15): 38-44] (In Russ).
 65. Sanderson S., Emery J., Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med*. 2005 Feb; 7(2): 97-104.
 66. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N. Engl. J. Med*. 2005 Jun 2; 352(22): 2285-93.
 67. Harrington D.J., Underwood S., Morse C., et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb. Haemost*. 2005; 93: 23-6.
 68. Bodin L., Horellou M.H., Flaujac C., et al. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J. Thromb. Haemost*. 2005; 3: 533-1535.
 69. Rettie A.E. and Tai G. The Pharmacogenomics of Warfarin Closing. *Personalized Medicine Molecular Interventions*. 2006; 6: 223-227.
 70. Sun X., Yu W.Y., Ma W.L. et al. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2016 Apr; 4(4): 498-506. Epub 2016 Feb 15.
 71. Di Fusco D., Ciccacci C., Rufini S. et al. Resequencing of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in Italian patients requiring extremelow and high warfarin doses. *Thromb Res*. 2013 Jul; 132(1): 123-6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.05.002. Epub 2013 May 30.
 72. Bress A., Patel S.R., Perera M.A., et al. Effect of NQO1 and CYP4F2 genotypes on warfarin dose requirements in Hispanic-Americans and African-Americans.

- Pharmacogenomics*. 2012 Dec; 13(16): 1925-35. doi: 10.2217/pgs.12.164.
73. Wypasek E., Branicka A., Awsiak M. et al Genetic determinants of acenocoumarol and warfarin maintenance dose requirements in Slavic population: a potential role of CYP4F2 and GGCX polymorphisms. *Thromb. Res.* 2014 Sep; 134(3): 604-9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.022. Epub 2014 Jul 7.
 74. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N. Engl. J. Med.* 2009 Feb 19; 360(8): 753-64. doi: 10.1056/NEJMoa0809329.
 75. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N. Engl. J. Med.* 2013 Dec 12; 369(24): 2294-303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386. Epub 2013 Nov 19.
 76. Li X., Yang J., Wang X. et al Clinical benefits of pharmacogenetic algorithm-based warfarin dosing: meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2015 Apr; 135(4): 621-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.018. Epub 2015 Jan 17.
 77. Belley-Cote E.P., Hanif H., D'Aragon F., et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2015 Oct; 114(4): 768-77. doi: 10.1160/TH15-01-0071. Epub 2015 Jul 9.
 78. Kheiri B., Abdalla A., Haykal T. et al. Meta-Analysis of Genotype-Guided Versus Standard Dosing of Vitamin K Antagonists. *Am. J. Cardiol.* 2018 Apr 1; 121(7): 879-887. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.023. Epub 2018 Jan 12.
 79. Mega J.L., Walker J.R., Ruff C.T. et al Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015 Jun 6; 385(9984): 2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2. Epub 2015 Mar 11.
 80. Routledge A., Shetty H.G.M., White J.P. et al. Case studies in therapeutics: warfarin resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism, and anticoagulant-associated priapism. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998 October; 46(4): 343-346.
 81. Ainle F.N., Mumford A., Tallon E. et al. A vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 mutation in an Irish patient with warfarin resistance. *Ir. J. Med. Sci.* 2008 Jun; 177(2): 159-61. doi: 10.1007/s11845-008-0126-2. Epub 2008 Feb 12.
 82. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Саидова М.А. Резистентность к варфарину у пациентки с абсолютными показаниями к приему антагонистов витамина К. *Атеротромбоз*. 2009; 1: 4-9. [Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Saidova M.A. Warfarin resistance in a patient with absolute indications for vitamin K antagonists. *Aterotromboz*. 2009; 1: 4-9.] (In Russ).
 83. Paré G., Eriksson N., Lehr T., et al Genetic determinants of dabigatran plasmalevels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013 Apr 2; 127(13): 1404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233. Epub 2013 Mar 6.
 84. Sychev D.A., Levanov A.N., Shelekhova T.V. et al The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2018 Jul 25; 11: 127-137. doi: 10.2147/PGPM.S169277. eCollection 2018.
 85. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., et al Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016 Aug; 144: 1-5. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.025. Epub 2016 May 26.
 86. Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr; 31(3): 326-43. doi: 10.1007/s11239-011-0561-1.
 87. Wang L., Raghavan N., He K., Luetgten J.M., et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab. Dispos.* 2009 Apr; 37(4): 802-8. doi: 10.1124/dmd.108.025593. Epub 2009 Jan 8.



Поступила/Received 22.10.2018

ТОРАКОБИФЕМОРАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НЕОДНОКРАТНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТОБЕДРЕННОМ СЕГМЕНТЕ ПО ПОВОДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

А.Е. Зотиков, Е.Г. Мыльцев, И.Е. Тимина, В.А. Кульбак, А.Л. Головюк, А.В. Кожанова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Мыльцев Евгений Геннадьевич – ординатор отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Тимина Ирина Евгеньевна – д.м.н., старший научный сотрудник, врач отделения ультразвуковой диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Кульбак Владимир Алексеевич – к.м.н., научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Головюк Александр Леонидович – к.м.н., хирург отделения хирургии сосудов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Кожанова Анжелика Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отдела анестезиологии-реаниматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Широков Вадим Сергеевич – врач отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236-72-90

Резюме

Аортобифemorальное шунтирование до сих пор остается «золотым стандартом» в хирургии аортобедренного сегмента. Классические публикации 1980-х – 1990-х гг. показали, что первичная проходимость через 5 лет колеблется в диапазоне 76–95%, а 10-летняя – 75–85% [1, 2]. У 1–4% больных возникают тромбозы обеих ветвей бифуркационного протеза. Этим пациентам может быть выполнена тромбэктомия с реконструкцией дистальных анастомозов, повторное аортобедренное протезирование и, наконец, экстраанатомическое шунтирование.

Ключевые слова: торакобедренное шунтирование, повторное шунтирование, хирургия аорты, атеросклероз, высокая окклюзия аорты, окклюзия аортоподвздошного сегмента, тромбофилия

Для цитирования: Зотиков А.Е., Мыльцев Е.Г., Тимина И.Е., Кульбак В.А., Головюк А.Л., Кожанова А.В. Торакобифemorальное шунтирование у пациентки после неоднократных вмешательств на аортобедренном сегменте по поводу атеросклеротического поражения. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 130-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-130-134>

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

TORACOBIFEMORAL BYPASS IN A PATIENT WHO UNDERWENT REPEATED INTERVENTIONS ON THE AORTO-FEMORAL SEGMENT DUE TO ATHEROSCLEROTIC LESIONS

Andrey E. Zotikov, Evgeny G. Myltsev, Irina E. Timina, Vladimir A. Kulbak, Alexander L. Golovyuk, Anzhelika V. Kozhanova

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 27 Bolshaya Serpukhovskaya, 117997, Moscow

Author credentials:

Andrey E. Zotikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(499) 236-72-90 ; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru

Evgeny G. Myltsev – Resident Medical Practitioner of the Vascular Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Irina E. Timina – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Physician of the Ultrasound Diagnosis and Treatment Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Vladimir A. Kulbak – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Alexander L. Golovyuk – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Vascular Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Anzhelika V. Kozhanova – Anesthesiologist-Reanimatologist of the Anaesthesiology and Reanimation Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Vadim S. Shirokov – Physician of X-ray Radiography and MRI Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Abstract

Aortobifemoral bypass is still the gold standard treatment in surgery of the aortofemoral segment. The 1980s – 1990s classic publications showed that primary patency ranges from 76–95% in 5 years, and 75–85% in 10-years [1, 2]. Thrombosis of both branches of the bifurcation prosthesis occurs in 1–4% of patients. These patients may undergo thrombectomy with reconstruction of the distal anastomoses, re-aortofemoral prosthetics and, finally, extraanatomic bypass surgery.

Keywords: *thoracofemoral bypass, repeat bypass surgery, aortic surgery, atherosclerosis, high aortic occlusion, aorto-iliac occlusion, thrombophilia*

For citing: Zotikov A.E., Myltsev E.G., Timina I.E., Kulbak V.A., Golovyuk A.L., Kozhanova A.V. Thoracofemoral bypass in a patient who underwent repeated interventions on the aorto-femoral segment due to atherosclerotic lesions. *Atherothrombosis*. 2018; 2:130-134.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-131-134>

Conflict of interest: *The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.*

ВВЕДЕНИЕ

Торакобедренное шунтирование является одним из наиболее редких вариантов экстраанатомического шунтирования, что связано с более высокой травматичностью доступа, необходимостью полного или пристеночного пережатия грудной аорты, возможного развития легочных и сердечных осложнений. Наибольший опыт таких операций в одних руках насчитывает 40–50 больных [3, 4]. В то же время этот вариант экстраанатомического шунтирования дает хорошие отдаленные результаты, сравнимые с повторными аортобедренными реконструкциями. Первичная 5-летняя проходимость после торакобедренного шунтирования составляет от 79 до 94% [4, 5], а выживаемость в эти же сроки достигает 93% [3]. Несмотря

на эти преимущества, торакобедренное шунтирование выполняется достаточно редко.

Показанием для вмешательств такого типа являются: тромбоз и инфекция предшествующих реконструкций инфраренальной аорты, лучевая терапия, тотальный кальциноз брюшной аорты. Мы оперировали подобную пациентку, которая перенесла неоднократные вмешательства на аортобедренном сегменте.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка П., 46 лет. Повышенного питания (рост 161 см, вес 93 кг, ИМТ – 36).

Поступила в отделение хирургии сосудов НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневецкого с жалобами на высокую перемежающую хромоту с 2 ступеней через 50 м.

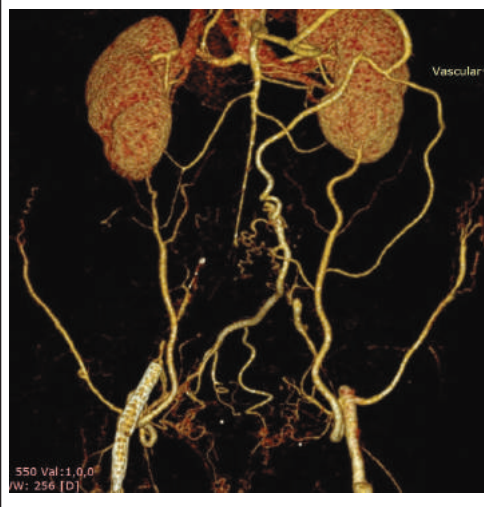
Из истории заболевания известно, что жалобы на боли в нижних конечностях впервые стали беспокоить в конце 2003 г. (в возрасте 32 лет) при ходьбе на значительное расстояние. В мае 2005 г. диагностировано атеросклеротическое поражение аорты и тромбоз брюшной аорты, общих, наружных и внутренних подвздошных артерий. Госпитализировалась в одну из клиник Санкт-Петербурга для проведения хирургического лечения в июле 2005 г. с клинической картиной критической ишемии и трофическими язвами левой стопы. При проведении ангиографии артерий нижних конечностей в июле 2005 г. выявлена окклюзия брюшной аорты ниже нижней брыжеечной артерии, окклюзия общих, наружных и внутренних подвздошных артерий, подколенных артерий с обеих сторон. В июле 2005 г. выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование протезом «Север». В послеоперационном периоде пациентке назначен варфарин в дозе 1 таб/сут, аспирин 100 мг 1 р/сут.

По результатам молекулярно-генетического тестирования в сентябре 2005 г. выявлены маркеры наследственной тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией, гиперкоагуляцией и снижением активности фибринолиза. Риск развития гиперчувствительности к варфарину не выявлен.

С 2005 по 2010 г. ежегодные тромбэктомии из шунта. В январе 2010 г. две тромбэктомии из правой ветви АББШ, в феврале 2010 г. ангиопластика и стентирование правой ветви АББШ и зоны дистального анастомоза. Дозировка варфарина увеличена до 2,5 таб/сут. С 2010 г. дважды оперирована по поводу тромбоза правой и левой ветви АББШ. С 2016 г. дозировка варфарина увеличена гематологом до 3 таб/сут.

При обследовании в мае 2017 г. по данным МСКТ-ангиографии выявлена высокая окклюзия аорты, справа визуализирован стент в дистальных отделах ветви протеза с переходом на общую бедренную артерию (ОБА) (рис. 1). При цветовом дуплексном сканировании (ЦДС)

РИСУНОК 1. МСКТ-ангиография до операции
FIGURE 1. Presurgery MSCT angiography



также установлена высокая окклюзия аорты. Слева ложная аневризма дистального анастомоза размерами до 21 мм, частично заполненная тромботическими массами.

Диагноз при поступлении в стационар: высокая окклюзия аорты. Окклюзия подвздошных артерий с обеих сторон. Тромбоз АББШ. ХИНК 2Б. Тромбофилия. Гипертоническая болезнь II ст. 2 ст., риск ССО 3. С целью подготовки к хирургическому вмешательству пациентке за 14 дней до операции произведена замена варфарина на Фраксипарин в дозировке 0,6 мл подкожно 1 р/сут.

В ноябре 2017 г. проведено хирургическое вмешательство в объеме «Торакобедренное шунтирование с перекрестным бедренно-бедренным (crossover) шунтированием слева направо протезом Intergard 8 mm * 70. Резекция аневризмы левого дистального анастомоза».

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

На бедрах типичным доступом выделены бедренные артерии, слева ложная аневризма дистального анастомоза.

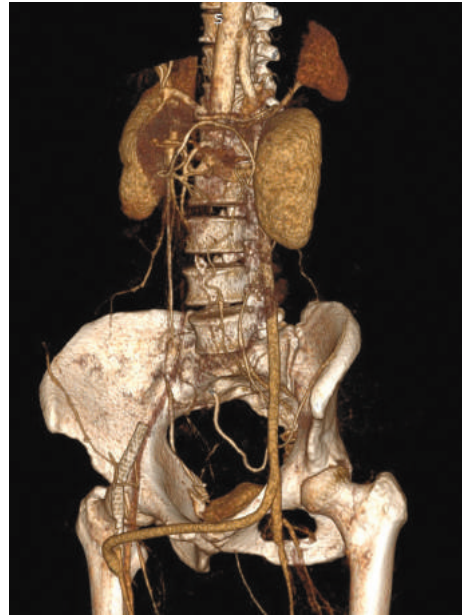
Торакофренолюмботомия по IX межреберью. Брюшина и висцеральные органы отведены медиально. Пересечена левая ножка диафрагмы, сам купол диафрагмы рассечен на 2/3. Выделена грудная аорта на 3 см выше чревного ствола, пристеночно отжата, наложен проксимальный анастомоз по типу «конец в бок» с 8-мм армированным протезом Intergard 8 mm * 70 см. Протез забрюшинно проведен на левое бедро. На левом бедре выполнена резекция дистального анастомоза и наложен анастомоз по типу «конец в конец» с ОБА. Пущен кровоток в левую ногу, далее подкожно сформирован тоннель в надлобковой области, через который проведен армированный протез «Intergard 8 mm». В торакобедренном протезе выкроено окно, в которое вшит по типу «конец в бок» армированный протез Intergard 8 mm. Далее пережата и рассечена ГБА на правом бедре и наложен анастомоз полипропиленовой нитью 6/0 по типу «конец в бок» между протезом и ГБА. Гемостаз, дренирование и послойное ушивание ран.

В послеоперационном периоде проведена контрольная КТ-ангиография, по данным которой шунт проходим (рис. 2). Послеоперационный период без осложнений, пациентка выписалась на фоне клинического улучшения на 14-й день после операции. Клиника ишемии полностью купирована. В послеоперационном периоде больная переведена с приема Фраксипарина на Ксарелто в дозировке 20 мг 1 раз в день. Медикаментозная терапия, рекомендованная при выписке, включает в себя ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в день на постоянной основе, Ксарелто 20 мг 1 раз в день на постоянной основе, Плавикс 75 мг 1 раз в день на постоянной основе. Через год жалоб не предъявляет, протез проходим по данным ЦДС.

ОБСУЖДЕНИЕ

В эру, когда эндоваскулярные операции, безусловно, превалируют в хирургическом лечении поражений аортобедеренного сегмента, операция

РИСУНОК 2. Контрольная послеоперационная МСКТ-ангиография
FIGURE 2. Check-up postsurgery MSCT angiography



торакобедеренного шунтирования имеет свои, хотя и нечастые показания. Прежде всего, это случаи повторных вмешательств. По данным J.D. Crawford и соавт. [3], торакобедеренное шунтирование в 55% случаев выполнялось у пациентов с ранее выполненными вмешательствами на аорте. Другими показаниями к данной операции является инфекция в зоне проксимального анастомоза после аортобедеренной реконструкции и тотальный кальциноз аорты (так называемая коралловая аорта). Ряд авторов для этой операции используют торакотомию или мини-торакотомию, другие предпочитают ретроперитонеальный доступ [3, 4, 6, 7]. Мы в подобных случаях используем левостороннюю торакофренолюмботомию по VIII–IX межреберью.

Послеоперационная летальность после торакобедеренного шунтирования в среднем составляет 4%, колеблясь у различных авторов

от 0 до 10% [7, 8], а частота осложнений достигает в среднем 22%, колеблясь в диапазоне от 8 до 38% [9, 7]. Первичная проходимость после торакобедренного шунтирования в среднем составляет 80% через 5 лет, колеблясь от 64 до 95% [3]. Наибольшим опытом подобных операций обладает М. Passman, опубликовавший первичную проходимость через 5 лет: 79% у 50 пациентов. О самой высокой 5-летней проходимости говорит С. Koksal: 94% среди 20 пациентов. Частыми осложнениями после торакобедренного шунтирования являются легочные в 15% случаев и кардиальные у 12% пациентов [3]. Почти все авторы отмечают высокую частоту повреждений селезенки – в среднем 5%, достигающую до 7% [3].

Таким образом, торакобедренное шунтирование является возможной альтернативой повторных вмешательств на брюшной аорте у пациентов с тромбозом обеих бранш после АББШ. Хорошие отдаленные результаты делают эту операцию предпочтительной у тучных пациентов при повторных операциях, при тромбозе и инфекции предшествующих реконструкций инфраренальной аорты, операциях на брюшной полости и лучевой терапии органов брюшной полости в анамнезе, с тотальным кальцинозом брюшной аорты, в особенности у пациентов с поражением почечных и висцеральных артерий, а также у пациентов с иными причинами, затрудняющими доступ к инфраренальной аорте [3, 10].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nevelsteen A., Suy R. Graft occlusion following aortofemoral Dacron bypass. *Ann. Vasc. Surg.* 1991; 5: 32-7.
2. Szilagyi D.E., Elliott J.P. Jr, Smith R.F., Reddy D.J., McPharlin M. A thirty-year survey of the reconstructive surgical treatment of aortoiliac occlusive disease. *J. Vasc. Surg.* 1986; 3: 421-36.
3. Crawford J.D., Scali S.T., Giles K.A., Back M.R., Fatima J., Arnaoutakis D.K., Berceli S.A., Upchurch G.J., Huber T.S. Contemporary outcomes of thoracofemoral bypass. *J. Vasc. Surg.* 2018 Oct 3.
4. Passman M.A., Farber M.A., Criado E., Marston W.A., Burnham S.J., Keagy B.A. Descending thoracic aorta to iliofemoral artery bypass grafting: a role for primary revascularization for aortoiliac occlusive disease? *J. Vasc. Surg.* 1999; 29: 249-58.
5. Koksal C., Kocamaz O., Aksoy E., Cakalagaoglu C., Kara I., Yanartas M., et al. Thoracic aortobifemoral bypass in treatment of juxtarenal Leriche syndrome (mid-term results). *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26: 1085-92.
6. Sapienza P., Mingoli A., Feldhaus R.J., Napoli F., Marsan A., Franceschini M., et al. Descending thoracic aorta-to-femoral artery bypass grafts. *Am. J. Surg.* 1997; 174: 662-6.
7. Reppert A.E., Jazaeri O., Babu A., Greenberg J.I., Deluka E., Nehler M.R., et al. Minimal thoracotomy thoracic bifemoral bypass in the endovascular era. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28: 1420-5.
8. Branchereau A., Espinoza H., Rudondy P., Magnan P.E., Reboul J. Descending thoracic aorta as an inflow source for late occlusive failures following aortoiliac reconstruction. *Ann. Vasc. Surg.* 1991; 5: 8-15.
9. Bowes D.E., Keagy B.A., Benoit C.H., et al. Descending thoracic aortobifemoral bypass for Coarctated abdominal aorta: retroperitoneal route without an abdominal incision. *J. Cardiovasc. Surg.* 1985; 26: 41-5.
10. Cronenwett J.L., Johnston K.W. Rutherford's vascular surgery. 7th edition. 1649.

Поступила/Received 22.10.2018

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-135-140>

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ РАССЛОЕНИЯХ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ АНЕВРИЗМАХ ГРУДНОЙ АОРТЫ

К.К. Латт¹, А.А. Моисеев¹, Н.Р. Черная², К.Н. Васильев³, Н.Л. Баяндин³, В.А. Ступин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»: 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Информация об авторах:

Ступин Виктор Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 627–24–00

Баяндин Николай Леонардович – д.м.н., заведующий 5-м кардиохирургическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 375–04–47

Васильев Константин Николаевич – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург 5-го кардиохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 375–04–47

Черная Наталья Ресовна – к.м.н., рентгенохирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 625–38–97

Моисеев Алексей Александрович – аспирант кафедры госпитальной хирургии № 1 Лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 627–24–00

Латт Кьяв Коко – аспирант кафедры госпитальной хирургии № 1 Лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (958) 630–08–95; e-mail: kyawkokolat8888@gmail.com

Резюме

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ результатов эндопротезирования (ЭП) при расслоениях и атеросклеротических аневризмах нисходящего отдела грудной аорты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в анализ были включены 28 пациентов с расслоениями и атеросклеротическими аневризмами нисходящего отдела грудной аорты. Острое расслоение 3 типа было у 10 пациентов, из них у 2 пациентов имелось осложнение в виде прорыва в левую плевральную полость. С хроническим расслоением В типа прооперировано 10 пациентов, из них у 1 – прорыв в левую плевральную полость. Из 8 пациентов, оперированных по поводу хронической атеросклеротической аневризмы нисходящего отдела грудной аорты, у 4 симптомы манифестировали в виде гемоторакса. У 3 пациентов с расслоением аорты 1 типа в отдаленном периоде выполнялось эндопротезирование в связи с дилатацией нисходящей грудной аорты и функционирующим ложным просветом. В госпитальном и отдаленном периодах сравнивались непосредственные клинические результаты, серьезные клинические осложнения и отдаленная выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Технический успех ЭП был достигнут в 100% случаев. Госпитальная летальность составила 4 (14,2%), 30-дневная летальность – 3 (10,7%). Случаев паралича, ОНМК, инфекции эндографта в нашем исследовании не было. Наблюдалось два клинических случая развития осложнений в месте сосудистого доступа; один случай эндолика 1 типа и дислокация стент-графта, требующего повторного эндопротезирования, и один эндолик 2 типа, проведено подключично-сонное шунтирование, перевязка левой подключичной артерии. Продленная интубация потребовалась у 5 пациентов (18,5%).

ВЫВОДЫ: эндопротезирование при расслоениях и атеросклеротических аневризмах нисходящего отдела грудной аорты дает хороший непосредственный клинический результат, сопровождается меньшим количеством серьезных осложнений.

Ключевые слова: расслоения, аневризмы, грудная аорта, эндопротезирование

Для цитирования: Латт К.К., Моисеев А.А., Черная Н.Р., Васильев К.Н., Баяндин Н.Л., Ступин В.А. Непосредственные и отдаленные результаты эндопротезирования при расслоениях и атеросклеротических аневризмах грудной аорты. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 135-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-135-140>

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

IMMEDIATE AND LONGTERM RESULTS OF ENDOVASCULAR STENT-GRAFTING IN DISSECTIONS AND ATHEROSCLEROTIC ANEURYSMS OF THORACIC AORTA

Kyaw K. Latt¹, Alexey A. Moiseev¹, Natalya R. Chernaya², Konstantin N. Vasilyev³, Nikolay L. Bayandin³, Viktor A. Stupin¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov: 1, Ostrovityanova Street, 117997, Moscow, Russia

² Research Institute of Emergency Care named after NV Sklifosovsky: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

³ City Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov: 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Author credentials:

Stupin Viktor Alexandrovich – Doctor of medical sciences, professor and head of the department of hospital surgery No. 1 of the medical faculty of RNRMU named after N.I. Pirogov; tel.: (495) 627–24–00

Bayandin Nikolay Leonardovich – head of 5th cardiac surgical department City Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov; tel.: (495) 375–04–47

Vasilyev Konstantin Nikolaevich – candidate of medical science, City Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov; tel.: (495) 375–04–47
Chernaya Natalya Resovna – candidate of medical sciences, X-ray surgeon, Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky; tel.: (495) 625–38–97

Moiseev Alexey Alexandrovich – aspirant, Department of Hospital Surgery № 1 of the medical faculty of RNRMU; tel.: (495) 627–24–00

Latt Kyaw Koko – aspirant, Department of Hospital Surgery № 1 of the medical faculty of RNRMU; tel.: (958) 630–08–95; e-mail: kyawkoko-latt888@gmail.com

Abstract

Objective: To analyze the results of endovascular stent-grafting in dissections and atherosclerotic aneurysms of descending part of thoracic aorta.

Material and method: In this analysis includes 28 patients with dissections and atherosclerotic aneurysms of descending part of thoracic aorta. Acute aortic dissection type 3 was occurred in 10 patients and two of them were complicated with rupture into the left pleural cavity. 10 patients with chronic aortic dissection type B underwent operations and one of them was complicated with rupture into the left pleural cavity. Among 8 operated patients due to chronic aneurysms of descending part of thoracic aorta, 4 patients were manifested with symptoms of hemothorax. In 3 patients with aortic dissection type 1 in long-term period, endovascular stent-grafting was performed concerning with the dilatation of descending thoracic aorta and patent false lumen. During in-hospital and long-term periods immediate clinical results, serious clinical complications and long-term survival were compared.

Results: Technical success of endovascular stent-grafting was achieved in 100% of cases. In-hospital mortality was 4 (14,2%) and 30-day mortality was 3 (10,7%). Events of paraplegia, TIA (Transient Ischemic Attack), prosthetic infection were not found in our research. Two clinical occurrences of vascular approach site complication were found; one case of endoleak type 1 and stent-graft dislocation which required repeated endovascular stent-grafting and one case of endoleak type 2 which was performed subclavian-carotid bypass and ligation of left subclavian artery. Prolong intubation was needed in 5 patients (18,5%).

Conclusion: Endovascular stent-grafting in dissections and atherosclerotic aneurysms of descending part of thoracic aorta contributes good immediate clinical results associating with less quantity of serious complications.

Keywords: dissections, aneurysms, thoracic aorta, endovascular stent-grafting

For citing: Latt K.K., Moiseev A.A., Chernaya N.R., Vasilyev K.N., Bayandin N.L., Stupin V.A. Immediate and longterm results of endovascular stent-grafting in dissections and atherosclerotic aneurysms of thoracic aorta. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 135-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-135-140>

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндопротезирование грудной аорты (ЭПГА) в настоящее время рассматривается как альтернативная методика при лечении аневризм ГА. Данная операция стала возможна благодаря научно-практическим поискам группы советских сосудистых хирургов, которую возглавлял Н.Л. Володось [1]. Цель их работы – поиск малотравматичного метода протезирования аорты. Мотивацией для поисков служила крайне высокая операционная летальность и фактическая беспомощность хирургии того времени при реконструктивных операциях на нисходящей ГА. В результате в конце 80-х годов прошлого века была разработана и успешно применена концепция аортальных эндопротезов. Непосредственные и среднесрочные отдаленные результаты ЭПГА свидетельствуют о достоверном снижении серьезных сердечно-сосудистых осложнений при ЭПГА по сравнению с открытой методикой реконструкции ГА [2]. В то же время, несмотря на меньшую инвазивность по сравнению с традиционной открытой хирургией, остается открытым вопрос об отдаленной надежности данной методики [3]. Цель нашей работы – анализ непосредственных результатов эндопротезирования (ЭП) при аневризмах нисходящей грудной аорты различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2016–2018 гг. в отделении кардиохирургии 15 ГКБ им О.М. Филатова было выполнено эндопротезирование 28 больным. Средний возраст больных составил 61 ± 13 лет (табл. 1). Были использованы графты Gor TAG и Valiant Captivia. Анатомия поражения аорты представлена в таблице 2. Большинство пациентов имели проксимальную шейку более 2 см. У части пациентов в зоне проксимальной шейки отходила левая подключичная артерия и/или левая общая сонная артерия, которые в случае эндопротезирования предварительно переключались

ТАБЛИЦА 1. Распределение по возрасту, полу и сопутствующим патологиям
TABLE 1. Age, sex and co-morbidity distribution

	N	%
Мужчин	19	66,7
Женщин	9	33,3
Ишемическая болезнь сердца	1	3,7
Артериальная гипертензия	27	96,3
Сахарный диабет	2	7,4
Хроническая болезнь почек	5	18,5
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4	14,8
Желчекаменная болезнь	2	7,5
ХОБЛ	8	29,6
Ожирение	10	37

ТАБЛИЦА 2. Анатомия поражения аорты
TABLE 2. Anatomy of aortic injury

	N	%
Острое расслоение 3 типа	8	25,9
Хроническое расслоение аорты 3 типа	9	33,3
Острое расслоение 3 типа с прорывом в левую плевральную полость	2	7,4
Хроническое расслоение аорты 3 типа с прорывом в левую плевральную полость	1	3,7
Хроническая аневризма нисходящей аорты	4	14,8
Разрыв хронической аневризмы нисходящей аорты	4	14,8
Расслоение 1 типа, требующее этапного лечения		11,1
1. Линейное протезирование восходящей аорты	1	
2. Бенталла – Де Боно	1	
3. Операция Кассели	1	

или шунтировались. В госпитальном периоде оценивали непосредственные результаты эндопротезирования, такие как технический успех, осложнения места доступа, наличие эндоликов в полость аневризмы. Под техническим успехом ЭП подразумевались успешное проведение и имплантация эндографта в предполагаемый

ТАБЛИЦА 3. Характеристика выполненных оперативных вмешательств
TABLE 3. Characteristics of performed surgical interventions

	N	%
Изолированное стентирование нисходящей аорты	21	74,1
Сонно-подключичное шунтирование с последующим стентированием нисходящей аорты	5	18,5
Иссечение мембраны нисходящей аорты с последующим стентированием	1	3,7
Бедренно-бедренное шунтирование с последующим стентированием нисходящей аорты	1	3,7
Первым этапом выполнено А. Линейное протезирование восходящей аорты Б. Бенталла – Де Боно В. Операция Кассели	2 1 1	11,1

сегмент аорты, адекватное расправление звеньев эндографта, а также извлечение доставляющего устройства, не требующего дополнительного хирургического вмешательства. Кроме того, оценивались развития таких осложнений, как госпитальная летальность, перманентный паралич, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и необходимость в длительной вентиляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выполненных оперативных вмешательств представлена в *таблице 3*. Технический успех ЭП был достигнут в 100% случаев. У большинства пациентов удалось выполнить изолированное эндопротезирование нисходящей грудной аорты, т.к. имелась достаточной длины проксимальная шейка аневризмы, позволяющая надежно установить эндопротез, либо закрытие проксимальной фенестрации при расслоении аорты не требовало переключения сосудов дуги. Сонно-подключичное шунтирование и шунтирование левой общей сонной артерии выполнялось

у 5 пациентов до проведения эндопротезирования, у одного больного перевязка левой подключичной артерии и аортоподключичное протезирование выполнено через 1,5 мес. после эндопротезирования аорты в связи с развитием эндолика 2 типа. У одного пациента первым этапом было выполнено перекрестное бедренно-бедренное шунтирование в связи с развитием критической ишемии нижней конечности, одному пациенту с мальперфузией висцеральных ветвей выполнено иссечение интимы в торакоабдоминальном отделе. У трех пациентов эндопротезирование выполнялось в связи с развитием дилатации дистального отдела аорты и функционирования ложного просвета в отдаленном периоде (через 4, 3 и 2 года соответственно) после протезирования восходящего отдела по поводу острого расслоения А типа.

Госпитальная летальность составила 4 (14,2%), 30-дневная летальность – 3 (10,7%). Основная причина летального исхода – полиорганная недостаточность. Случаев параплегии, ОНМК, инфекции эндографта в нашем

ТАБЛИЦА 4. Осложнения раннего послеоперационного периода
TABLE 4. Complications of the early postoperative period

	N	%
Раневые осложнения в месте сосудистого доступа	2	7,4
Левосторонний синдром обкрадывания, потребовавший шунтирования левой подключичной артерии	1	3,7
Эндолик 1 типа с дислокацией стента, потребовавший повторного стентирования	1	3,7
Эндолик 2 типа	1	3,7
Инфекция эндографта	0	0
Острые нарушения мозгового кровообращения	0	0
Параплегия	0	0
Продленная ИВЛ	5	18,5

исследовании не было. Осложнения раннего послеоперационного периода представлены в *таблице 4*. Наблюдалось два клинических случая развития осложнений в месте сосудистого доступа в случае непродолжительной лимфореи, требующей консервативной терапии, один случай эндолика 1 типа и дислокация стент-графта, требующего повторного эндопротезирования, один эндолик 2 типа, проведено подключично-сонное шунтирование, перевязка левой подключичной артерии. Продленная интубация потребовалась у 5 (18,5%) пациентов.

ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

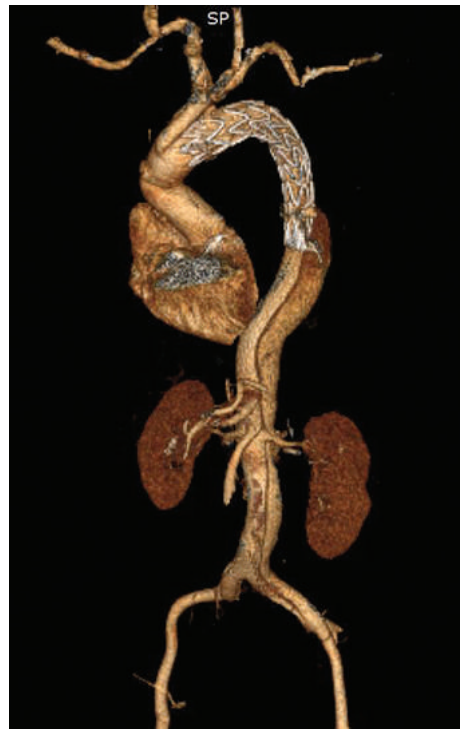
Пациент В., 54 года, состояние после экстренной операции Бенталла – Де Боно клапансодержащим протезом Vascutek 30 мм от 18.01.14 г. по поводу острого расслоения аорты 1 типа по Де Бейки. В течение последующих 4 лет после операции чувствовал себя хорошо, переносил значительные физические нагрузки. В дальнейшем ежегодно проходил МСКТ аорты с контрастированием. При последнем исследовании МСКТ в 2018 г. выявлена дилатация и расслоение нисходящего отдела грудной аорты. Проведено двухэтапное гибридное вмешательство: протезирование общей сонной и левой подключичной артерии протезом «Васкутек № 10» от 04.06.2018 и эндопротезирование дуги и нисходящего отдела грудной аорты стент-графтом Medtronic Thoracic Captiva № 30 от 10.08.2018 (*рис.*). Послеоперационный период протекал благоприятно. Выписан с удовлетворительными результатами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение расслоениях и аневризм грудной аорты является сложной клинической задачей [9]. Открытые операции ассоциируются с высоким риском развития серьезных клинических осложнений в госпитальном периоде. Несмотря

РИСУНОК. Эндопротезирование дуги и нисходящего отдела грудной аорты стент-графтом Medtronic Thoracic Captiva №30 после операции Бенталла – Де Боно при расслоении аорты, 1 тип

FIGURE. Endoprosthesis of the arch and descending part of the thoracic aorta with Medtronic Thoracic Captiva No. 30 stent-graft after Bentall-De Bono procedure in patients with type 1 aortic dissection



на существенные улучшения в хирургической технике, эти осложнения продолжают занимать лидирующую позицию. Так, по результатам открытых вмешательств [4, 5] летальность в хирургической группе колеблется в пределах 5,4–7,2%, ОНМК – 2,1–6,2% и перманентный парализ, или параплегия, – 0,8–5,7%. Эндопротезирование аорты – малоинвазивная методика, позволяет избежать хирургических осложнений, связанных с торакотомией,

поперечным пережатием аорты, массивной кровопотерей. Малоинвазивность в сочетании с низким риском развития осложнений является серьезным аргументом в пользу эндопротезирования при расслоениях и аневризмах нисходящей ГА, особенно у возрастной группы пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Так, по данным зарубежных исследований, при эндоваскулярной методике вмешательства госпитальная летальность составляет 1,9–2,1%, ОНМК – 2,4–4%, перманентный парализ – 4,4–7,2% и перманентный паралич – 1,3–3% [6–8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндопротезирование при расслоениях и атеросклеротических аневризмах нисходящей грудной аорты дает хороший непосредственный клинический результат, сопровождается меньшим количеством серьезных осложнений.

Список сокращений

ЭП – эндопротезирование

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ТИА – transient ischemic attack

ЭПГА – эндопротезирование грудной аорты

ГА – грудная аорта

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Volodos N.L., Karpovich I.P., Troyan V.I., Kalashnikova Y., Shekhanin V.E., Volodos S.N., Ternuk N.E., Ustinov N.I. Endovascular Stented Grafts for Thoracic, Abdominal Aortic, and Iliac Arterial Disease: Clinical Experience in the Ukraine from 1985 (seminars). *Interventional Radiology*. 1998 March 15; 01: 89–95. doi: 10.1055/s-2008-1057062.
- Walsh S.R., Tang T.Y., Sadat U., Naik J., Gaunt M.E., Boyle J.R., Hayes P.D., Varty K. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg*. 2008 May; 47(5): 1094–1098. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.062. Review.
- 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases. *European Heart Journal*. 2014 August; 35(41): 2873–2926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
- Wong D.R., Parenti J.L., Green S.Y., Chowdhary V., Liao J.M., Zarda S., Huh J., LeMaire S.A., Coselli J.S. Open Repair of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm in the Modern Surgical Era: Contemporary Outcomes in 509 Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011 April; 212(4): 569–579. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.041.
- Estrera A.L., Miller C.C., Chen E.P., Meada R., Torres R.H., Porat E.E., Huynh T.T., Azizzadeh A., Safi H.J. Descending Thoracic Aortic Aneurysm Repair: 12-Year Experience Using Distal Aortic Perfusion and Cerebrospinal Fluid Drainage. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005 October; 80(4): 1290–1296. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.02.021.
- Bavaria J.E., Appoo J.J., Makaroun M.S. Endovascular Stent Grafting Versus Open Surgical Repair of Descending Thoracic-Aortic Aneurysms in Low-Risk Patients; a Multicenter Comparative Trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2007 September; 46(3):609. doi: 10.1016/j.jvs.2007.07.018.
- Fairman R.M., Criado F., Farber M., Kwolek C., Mehta M., White R., Lee A., Tucheck J.M. Pivotal Results of the Medtronic Vascular Talent Thoracic Stent Graft System: The VALOR Trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2008 September; 48(3): 546–554.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2008.03.061.
- Matsumura J.S., Cambria R.P., Dake M.D., Moore R.D., Svensson L.G., Snyder S. International Controlled Clinical Trial of Thoracic Endovascular Aneurysm Repair with the Zenith TX2 Endovascular Graft: 1-Year Results. *Journal of Vascular Surgery*. 2008 February; 2: 247–257.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2007.10.032.
- Белов Ю.В., Абугов С.А., Поляков Р.С., Чарчян Э.Р., Пурецкий М.В., Саакян Ю.М. Сравнение непосредственных и отдаленных результатов эндопротезирования и открытой хирургии при аневризмах грудной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017; 10(2): 52–57. [Belov Yu.V., Abugov S.A., Polyakov R.S., Charchyan E.R., Pureskiy M.V., Saakyan Yu.M. Comparison of immediate and long-term results of stenting and open surgery for thoracic aortic aneurysm. *Kardiologiya-i-serdechno-sosudistaya-khirurgiya*. 2017; 10(2): 52–57.] (In Russ.).

Поступила/Received 19.10.2018

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-141-146>

ФОРМИРОВАНИЕ «НОВОЙ БИФУРКАЦИИ» У БОЛЬНЫХ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВСА

**А.В. Покровский, А.Е. Зотиков, З.А. Адырхаев, И.Е. Тимина, А. В. Кожанова,
Л.С. Краснощёкова, В.Д. Сынков, В.О. Стариков, П.А. Старцев, Е.М. Пивоварова,
Т.В. Цейтлин**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Информация об авторах:

Покровский Анатолий Владимирович – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением сосудистой хирургии ИХВ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, хирург отделения хирургии сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru 89166835356

Адырхаев Заурбек Ахсарбекович – к.м.н., врач отделения сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 555–14–50

Тимина Ирина Евгеньевна – д.м.н., старший научный сотрудник, врач отделения ультразвуковой диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Кожанова Анжелика Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отдела анестезиологии-реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Краснощёкова Любовь Сергеевна – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Сынков Валерий Денисович – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (915) 298–55–75

Стариков Вячеслав Олегович – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Старцев Петр Александрович – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Пивоварова Елена Михайловна – к.м.н., кардиолог отделения сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Цейтлин Татьяна Валерьевна – кардиолог отделения сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 236–72–90

Резюме

В данной статье приведены показания для проведения и подробная техника выполнения КЭАЭ с формированием новой бифуркации. Также приведены результаты наблюдений в ближайшем послеоперационном периоде по результатам этой операции среди пациентов института хирургии им. А.В. Вишневского.

Ключевые слова: атеросклероз, стеноз, анастомоз, зверсионная каротидная эндартерэктомия, классическая эндартерэктомия, формирование новой бифуркации

Для цитирования: Покровский А.В., Зотиков А.Е., Адырхаев З.А., Тимина И.Е., Кожанова А.В., Краснощёкова Л.С., Сынков В.Д., Стариков В.О., Старцев П.А., Пивоварова Е.М., Цейтлин Т.В. Формирование «новой бифуркации» у больных с пролонгированным атеросклеротическим поражением ВСА. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 141-146. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-141-146>

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

FORMATION OF A «NEW BIFURCATION» IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC PLAQUE PROGRESSION IN INTERNAL CAROTID ARTERIES

Anatoly V. Pokrovsky, Andrey E. Zotikov, Zaurbek A. Adyrkhaev, Irina E. Timina, Anzhelika V. Kozhanova, Lyubov S. Krasnoschekova, Valery D. Synkov, Vyacheslav O. Starikov, Petr A. Startsev, Elena M. Pivovarova, Tatiana V. Tseitlin

Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery», of the Ministry of Health of the Russian Federation: 27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., 117997, Moscow

Author credentials:

Pokrovsky Anatoly Vladimirovich, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Zotikov Andrey Evgenievich, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Surgeon of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90; e-mail: doctorzotikov@yandex.ru 89166835356

Adyrkhaev Zaurbek Akhsarbekovich, Cand. of Sci. (Med.), Physician of the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (926) 555-14-50

Timina Irina Evgenyevna, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Physician of the Ultrasound Diagnosis and Treatment Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Kozhanova Anzhelika Vladimirovna, an anesthesiologists-reanimatologist of the Anaesthesiology And Reanimation Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Krasnoschekova Lyubov Sergeevna, a hospital physician, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Synkov Valery Denisovich, a hospital physician, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (915) 298-55-75

Starikov Vyacheslav Olegovich, a hospital physician, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Startsev Petr Alexandrovich, a hospital physician, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» A. B. of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Pivovarova Elena Mikhailovna, Cand. of Sci. (Med.), a cardiologist, the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Tseitlin Tatiana Valerievna, a cardiologist, the Vascular Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 236-72-90

Abstract

This article provides indications for and description of surgical technique of carotid endarterectomy with the formation of a new bifurcation. It also presents the results of observations in the immediate postoperative period based on the findings of this surgery among patients of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Вишнеvского.

Keywords: atherosclerosis, stenosis, anastomosis, eversion carotid endarterectomy, classical endarterectomy, formation of a new bifurcation

For citing: Pokrovsky A.V., Zotikov A.E., Adyrkhaev Z.A., Timina I.E., Kozhanova A.V., Krasnoschekova L.S., Synkov V.D., Starikov V.O., Startsev P.A., Pivovarova E.M., Tseitlin T.V. Formation of a «new bifurcation» in patients with atherosclerotic plaque progression in internal carotid arteries *Atherothrombosis*. 2018; 2:141-146. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-141-146>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

С момента начала эры каротидной хирургии прошло более 60 лет. В 1954 году Eastcott, Pickering and Rob [1] опубликовали наблюдение случая успешной хирургической реконструкции сонной артерии у пациентки,

страдающей повторными транзиторными ишемическими атаками. Первая операция включала в себя лигирование наружной сонной артерии с резекцией внутренней сонной артерии (BCA) и прямым анастомозом между общей

и внутренней сонной артерии (R. Chiesa et al., 2017) [2].

Справедливости ради следует отметить, что до вышеупомянутой операции 20 октября 1951 года Raul Carrea [10] при аналогичном поражении внутренней сонной артерии выполнил резекцию ВСА дистальнее бляшки и анастомозировал ВСА по типу «конец в конец» с начальным отделом интактной наружной сонной артерии (НСА). В 1953 году Michael Ellis DeBakey [3] произвел больному 53 лет, перенесшему инсульт, эндартерэктомию из ВСА путем рассечения последней. Именно этому типу вмешательств суждено было стать операцией выбора каротидной хирургии на несколько десятилетий. В отличие от публикации Eastcott, которая последовала сразу за проведенной операцией, вышеупомянутые два сообщения появились только в 1955 и 1961 годах, поэтому именно 1954 год многие авторы считают началом эры каротидной хирургии. Все три пациента имели хороший послеоперационный результат. Пациент, которого оперировал Michael Ellis DeBakey, прожил 19 лет после реконструкции сонной артерии и умер в 1972 году от инфаркта миокарда.

Если варианты операции Carrea [4] и Eastcott [1] сегодня, скорее, имеют лишь исторический интерес и рутинно не выполняются, то операция M. DeBakey получила название «классической» каротидной ЭАЭ и за годы ее применения только несколько модернизировалась. Так, сегодня большинство хирургов для предотвращения развития рестенозов в отдаленном сроке используют технику пластики артериотомии «заплатой» и не применяют «прямой шов».

Было установлено, что ранние и поздние рестенозы после каротидной эндартерэктомии развиваются из гладкомышечных клеток с различными фенотипическими характеристиками [6]. В январе 1985 г. Kieny [5] с соавт. впервые использовали новый вариант эндартерэктомии – эверсионной КЭАЭ (ЭКЭАЭ). Метод, который в дальнейшем приобрел особую

популярность. Смысл операции заключался в отсечении ВСА на уровне устья. Затем путем выворачивания артерии (по типу «снятия чулка») удаляется бляшка из ВСА. Ключевым этапом эверсии ВСА является схождение «на нет» бляшки во ВСА и удаление последней. Причем в дистальном сегменте не должно оставаться флотирующих обрывков интимы, и интима должна быть плотно фиксирована к стенке ВСА. Чуть позднее, а именно в 1987 г., Railthel [7] модернизировал технику Kieny и стал отсекал ВСА с капюшоном ОСА, что уменьшало вероятность рестеноза в зоне длинного анастомоза.

Итак, краугольным камнем эверсионной каротидной эндартерэктомии является необходимость плотной и надежной фиксации интимы в дистальном отделе ВСА, иногда этого достичь не удается или возникают сомнения в адекватности эверсионной ЭАЭ, в этих случаях возможно повторное выворачивание ВСА или выполнение протезирования.

С 2008 г. в подобных случаях, а также при заведомо длинных бляшках длиной более 4 см мы стали использовать иную технику, получившую название «формирование новой бифуркации».

Всего в период с 2008 по 2017 г. в институте хирургии им. А.В. Вишневого выполнено 1725 каротидных эндартерэктомий (табл.).

ТАБЛИЦА. Число каротидных эндартерэктоми, выполненных в институте хирургии им. А.В. Вишневого с 2008 по 2017 г.
TABLE. The number of carotid endarterectomies performed at the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery from 2008 to 2017

КЭАЭ с формированием «новой бифуркации»	191	11%
Эверсионная КЭАЭ	949	55%
Открытая КЭАЭ с пластикой заплатой / в условиях ВШ	379	22%
Протезирование ВСА	206	12%
Всего: 1725		

Показаниями к выполнению данной техники каротидной эндартерэктомии являются:

- Бляшка, распространяющаяся во внутренней сонной артерии на протяжении более 4 см.
- Флотация фрагментов интимы после эверсионной ЭАЭ (альтернатива протезирования).
- Сомнения в адекватности выполненной эверсионной ЭАЭ.

Техника операции: ВСА отсекается от устья ОСА вместе с капюшоном ОСА. Дифференцируется слой между медией и адвентицией. Бляшку в ВСА отсекают субадвентициально. Ассистент, удерживая ВСА в дистальном направлении, подает бляшку в проксимальном направлении. Хирург и ассистент выворачивают наружную стенку артерии, обнажая дистальный сегмент бляшки, бляшка отсекается от стенки артерии. Если возникают сомнения в адекватности ЭАЭ мы рассекаем внутреннюю окружность ВСА до места окончания ЭАЭ (рис. 1). В «открытом поле» зрения удаляются фрагменты флотирующей интимы (рис. 2). После этого рассекается НСА на 1 см проксимальнее (рис. 3), чем ВСА. Под контролем зрения также тщательно удаляется интима, поскольку зона эндартерэктомированной поверхности НСА будет в зоне анастомоза с ВСА. После чего «на расстоянии» накладываются парашютные швы на заднюю губу анастомоза (рис. 4, 5). Ассистент подтягивает зажим, лежащий на НСА, кверху, сопоставляет рассеченные дистальные края разрезов ВСА и НСА. После чего парашютный шов затягивается. Завершают наложение швов на заднюю и переднюю губу анастомоза (рис. 6, 7). Данная методика позволяет надежно фиксировать интиму в дистальном направлении ВСА.

В тех случаях, когда пациент не tolerирует к пережатию сонной артерии, мы предпочитали выполнять «классическую» КЭАЭ с пластикой заплатой в условиях внутрисосудистого шунтирования (ВПШ). Однако при наличии извитости ВСА и пролонгированном стенотическом

РИСУНОК 1. Рассечение в дистальном направлении внутренней сонной артерии
FIGURE 1. Distal dissection of the internal carotid artery



РИСУНОК 2. В дистальном сегменте ВСА определяются флотирующие фрагменты интимы
FIGURE 2. In the ICC artery distal segment, flotation fragments of intima are identified



РИСУНОК 3. Продление артериотомии на НСА
FIGURE 3. Arteriotomy prolongation on ECC artery

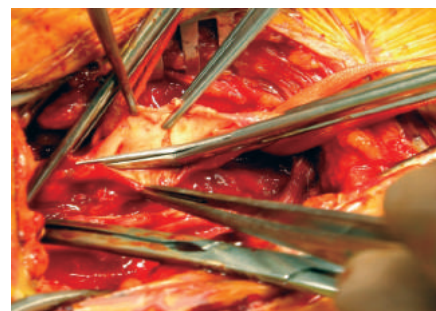


РИСУНОК 4. Начало формирования анастомоза
FIGURE 4. Beginning of anastomosis formation



РИСУНОК 7. Конечный вид новой бифуркации
FIGURE 7. The final form of new bifurcation

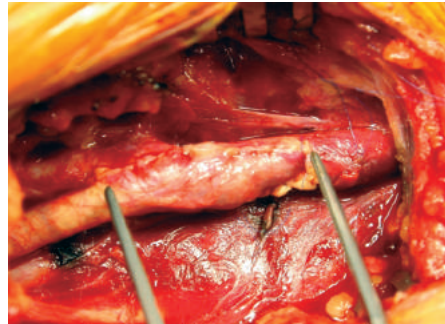


РИСУНОК 5. Парашютный шов на заднюю стенку анастомоза
FIGURE 5. Parachute seam on the back wall of the anastomosis



РИСУНОК 8. «Длинная новая бифуркация» путем создания капюшона из ВСА
FIGURE 8. «Long new bifurcation» by creating a hood from ICC artery

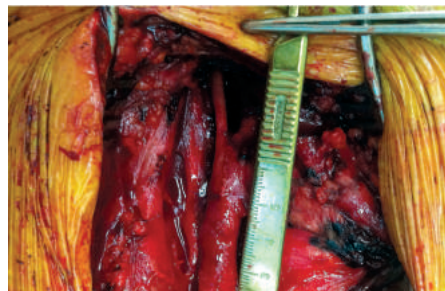


РИСУНОК 6. Формирование задней губы анастомоза
FIGURE 6. Formation of the posterior lip of the anastomosis

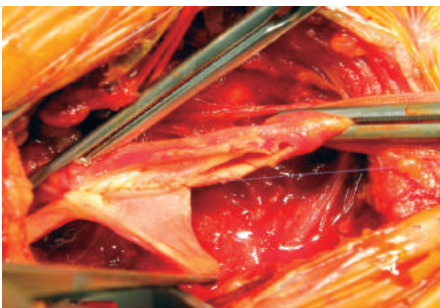


РИСУНОК 9. Длина удаленной бляшки чуть более 6 см
FIGURE 9. The length of the remote plaque is just over 6 cm



поражении мы использовали методику «новой бифуркации» в условиях ВПШ. Общее число таких операций составило 20, послеоперационных осложнений не было.

Результаты: выполнено 191 КЭАЭ с формированием «новой бифуркации». Исходя из интраоперационных данных, средняя длительность пережатия составила $39,8 \pm 12,3$ мин. Средняя длина анастомоза была равна $32,1 \pm 9,7$ мм. Наибольшая длина анастомоза составила 70 мм в тех случаях, когда мы использовали методику капюшона из ОСА с рассечением ВСА и НСА (рис. 8, 9). У некоторых больных НСА расщепилась до ветвей 4–5 порядка, при этом уровень бифуркации поднимался на 3–4 см вверх. Сроки наблюдения в отдаленном периоде колебались от 3 мес. до 10 лет и в среднем составили 18 ± 3 мес. При контрольном ДС БЦА рестенозов выявлено не было. У одного (0,52%) пациента

отмечено ОНМК в бассейне реконструированной артерии, летальность – 0.

Обсуждение: методика КЭАЭ «с формированием новой бифуркации» может служить хорошей альтернативой протезированию у больных с пролонгированными бляшками во ВСА и у больных с неадекватной ЭАЭ, но требует дальнейших наблюдений и изучения отдаленных результатов о проходимости реконструированных сосудов.

С нашей точки зрения, фиксация интимы в дистальном направлении может явиться хорошей альтернативой протезированию ВСА, снижению частоты «поздних» рестенозов за счет плотного прилегания интимы к стенке ВСА в дистальном сегменте. Мы также придаем значение использованию статинов для снижения частоты рестенозов и кардиологических осложнений [8, 9].



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eastcott H.H.G., Pickering G.W., Rob C.G. Reconstruction of internal carotid artery in patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*, 1954; 2: 994.
2. Chiesa R. et al. Tips and Tricks in open vascular surgery. 2017.
3. De Baey M.E. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *JAMA*. 1975; 223: 1083.
4. Carrea R., Molins M., Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotid anastomosis: Report of a case. *Acta Neurol. Lat. Am.* 1955; 1: 71.
5. Kieny R., Mantz F., Kurtz T. et al. Les restenoses carotidiennes après endarterectomie. In Indications et résultats de la chirurgie carotidienne, ed. E. Kieffer and M.G. Bousser. AERCV, Paris, 1988: 77-100.
6. Shekhonin B.V., Tararak E.M., Sirotkin V.N., Zotikov A.E., Orekhov P.Y.U., Pokrovsky A.V. Atherosclerotic plaques restenoses in carotid arteries after endarterectomy. *Кардиология*. 2000; 7(4): 32.
7. Raithel D. New techniques in the surgical management of carotid-artery lesions. *Surgical Rounds*. 1990; 13: 53-60.
8. Покровский А.В., Кунцевич Г.И., Зотиков А.Е., Головюк А.Л., Бурцева Е.А., Иванов Л.О., Сунцов Д.С. Применение Розувастатина в профилактике кардиальных осложнений при оперативном лечении больных с патологией сосудов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009; 15(3): 9-13. [Pokrovsky A.V., Kuntsevich G.I., Zotikov A.E., Golovyuk A.L., Burtseva E.A., Ivanov L.O., Suntsov D.S. Rosuvastatin in prevention of cardiac complications following surgical treatment of patients with vascular pathology. *Angiologia i Sosudistaya Khirurgia*. 2009; 15 (3): 9-13.] (In Russ).
9. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Шубин А.А., Перисаев Г.А., Ильина М.В., Иванов Л.О., Сунцов Д.С., Ильин С.А. Липримар в предупреждении коронарных осложнений у больных после реконструктивных сосудистых операций. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 13(1): 9-14. [Pokrovsky A.V., Zotikov A.E., Shubin A.A., Perisaev G.A., Ilyina M.V., Ivanov L.O., Suntsov D.S., Ilyin S.A. Liprimar in prevention of coronary complications in patients following reconstructive vascular operations. *Pokrovsky A.V., et al. Angiologia i Sosudistaya Khirurgia*. 2007; 13 (1): 9-14.] (In Russ).
10. Carrea R., Molins M., Murphy G. Surgical treatment of spontaneous thrombosis of the internal carotid artery in the neck. Carotid-carotid anastomosis: Report of a case. *Acta Neurol. Lat. Am.* 1955; 1: 71.

Поступила/Received 31.10.2018

DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТАГОНИСТ ДАБИГАТРАНА ИДАРУЦИЗУМАБ: ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ

О.О. Шахматова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, 15А

Информация об авторе

Шахматова Ольга Олеговна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-67-80; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Резюме

Идаруцизумаб (Праксбайнд®) – специфический антагонист дабигатрана, представляющий собой Fab-фрагмент человеческого моноклонального антитела. Препарат сразу после введения связывается с дабигатраном и его метаболитами, ингибируя 99% антикоагулянтной активности дабигатрана с первых же минут. В большинстве случаев после введения двух доз идаруцизумаба по 2,5 мг антикоагулянтное действие дабигатрана блокируется на 24 часа. Препарат безопасен, не обладает собственным протромботическим действием. Основа доказательной базы применения идаруцизумаба – открытое проспективное когортное исследование REVERSE-AD. В данном исследовании было показано, что идаруцизумаб эффективно блокирует антикоагулянтное действие дабигатрана у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями, а также у больных, которым показано экстренное инвазивное вмешательство. Особенностью исследования является отсутствие группы плацебо, что позволяет лишь косвенно оценивать клиническую эффективность данного препарата. Отсутствие группы плацебо было обусловлено этическими соображениями, не позволившими оставить пациентов с жизнеугрожающими состояниями без специфического антагониста дабигатрана. К настоящему времени опубликовано несколько небольших серий клинических случаев, описывающих применение идаруцизумаба в реальной практике. Помимо официальных показаний к применению препарата, описано его использование как ступени к тромболитису у пациентов, получающих дабигатран. Эксперты ведущих кардиологических сообществ считают, что имеющийся опыт применения идаруцизумаба достаточен для того, чтобы рекомендовать его использование у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне приема дабигатрана наряду с общими мерами, направленными на устранение источника кровотечения и поддержание гемодинамики.

Ключевые слова: идаруцизумаб, Праксбайнд, кровотечения, экстренные операции, специфический антагонист дабигатрана, антитот к дабигатрану

Для цитирования: Шахматова О.О. Специфический антагонист дабигатрана идаруцизумаб: что известно на сегодняшний день. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 147-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-147-158>

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

IDARUCIZUMAB, A SPECIFIC REVERSAL AGENT FOR DABIGATRAN: THE PRESENT-DAY KNOWLEDGE

Olga O. Shakhmatova

National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A 3rd Cherepkovskaya ul. Moscow, 121552

Author credentials

Olga Olegovna Shakhmatova – Cand. of Sci. (Med), Junior Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, National Medical Research Center of Cardiology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel (495) 414-67-80; e-mail: olga.shahmatova@gmail.com

Abstract

Idarucizumab (Praxbind®) is a specific reversal agent for dabigatran, which is a humanized Fab fragment of a monoclonal antibody. Immediately after administration, the drug binds to dabigatran and its metabolites, inhibiting 99% of the anti-coagulant activity of dabigatran from the very first minutes. In most cases, after the administration of two doses of idarucizumab, 2.5 mg each, the anticoagulant effect of dabigatran is inhibited for 24 hours. The drug is safe, has no prothrombotic action on its own. The evidence-base administration of idarucizumab is supported by the open prospective cohort REVERSE-AD study. The study showed that

idaruzumab effectively inhibits the anticoagulant effect of dabigatran in patients with life-threatening bleeding, as well as in patients who required emergency invasive intervention. This study is characterized by the absence of a placebo group, which makes it possible to make only indirect evaluation of the clinical efficacy of this drug. The absence of the placebo group was due to ethical concerns that did not allow the investigators to leave patients with life-threatening conditions without a specific reversal agent for dabigatran. So far, several small series of clinical cases have been published, describing the use of idaruzumab in actual practice. In addition to official indications for the use of the drug, its use as a step to thrombolysis in patients receiving dabigatran has been described. The leading experts of cardiological communities believe that existing experience in using idaruzumab is sufficient to recommend its use in patients with life-threatening bleeding on the top of already administered dabigatran therapy along with general measures aimed at eliminating the source of bleeding and maintaining hemodynamics.

Keywords: idaruzumab, praxbind, bleeding, emergency operations, specific reversal agent for dabigatran, antidote to dabigatran

For citing: Shahkatomava O.O. Idaruzumab, a specific reversal agent for dabigatran: the present-day knowledge. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 147-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-148-158>

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Дабигатрана этексилат – прямой пероральный ингибитор тромбина, применение которого ассоциируется с меньшей частотой кровотечений в сравнении с варфарином. Лучший профиль безопасности, относительная простота назначения и дальнейшего наблюдения пациентов в сравнении с варфарином привели к тому, что прямые пероральные антикоагулянты, в т. ч. дабигатран, стали назначаться значительно шире, чем ранее. Важно помнить, что большая безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином не означает, что кровотечения не происходят вовсе. Так, по данным исследования RE-LY, за год приема дабигатрана на 1000 пациентов развивалось, в зависимости от дозы препарата, 27–34 больших кровотечений, в т. ч. 2–3 внутричерепных кровоизлияния и 12–15 жизнеугрожающих кровотечений [1]. Показания к приему дабигатрана расширяются: помимо профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, дабигатран признан одним из препаратов первой линии в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии. По результатам исследования MANAGE дабигатран оказался эффективен в предотвращении ишемических осложнений у пациентов с повреждением миокарда после экстракардиальных операций [2], что создает новое потенциальное

направление для применения этого препарата в будущем. В результате практическое здравоохранение в ближайшее время теоретически может столкнуться с несколько парадоксальной ситуацией – в абсолютном выражении число кровотечений на фоне широкого внедрения более безопасных антикоагулянтов может увеличиться.

Помимо кровотечений, есть еще две группы urgentных клинических ситуаций, в которых антикоагулянтное действие дабигатрана будет существенно затруднять лечение пациента. Речь идет об экстренных хирургических вмешательствах и необходимости проведения тромболиза. Если для пациентов с острым коронарным синдромом есть альтернатива в виде чрескожных коронарных вмешательств, то для больных с ишемическим инсультом или массивной тромбоэмболией легочной артерии тромболизис является основным методом, позволяющим сохранить жизни пациентов. Проведение больших операций или тромболизиса на фоне действия дабигатрана ассоциируется с неприемлемым повышением риска геморрагических осложнений. В этой связи большое значение приобретают методы, направленные на экстренное прекращение действия дабигатрана.

С 2015 г. в США и Европе разрешен к применению в рутинной практике препарат

идаруцизумаб (Праксбайнд©) – специфический антагонист дабигатрана. В сентябре 2018 г. данное лекарственное средство зарегистрировано в Российской Федерации [3].

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

Идаруцизумаб представляет собой Fab-фрагмент человеческого моноклонального антитела, моментально связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана с тромбином в 350 раз [4]. Идаруцизумаб связывает как свободный, так и связанный с тромбином дабигатран, а также все его метаболиты. Его действие высокоспецифично – препарат не связывается с другими факторами свертывания и тромбоцитами. Соответственно, идаруцизумаб не оказывает протромботического действия [5, 6]. Формирующиеся комплексы «дабигатран – идаруцизумаб» характеризуются большой устойчивостью и низкой скоростью распада.

После введения двух болюсов идаруцизумаба с интервалом времени, не превышающим 15 минут, концентрация свободного дабигатрана в плазме падает практически сразу (связывается 99% свободного препарата) [5], что влечет за собой быструю нормализацию показателей, отражающих антикоагулянтную активность дабигатрана. К специфичным лабораторным показателям, позволяющим оценить антикоагулянтный эффект дабигатрана, относятся разбавленное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС), к неспецифическим, но более доступным в реальной клинической практике – тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Если значения этих показателей после введения идаруцизумаба превышают норму, следует думать об остаточной активности дабигатрана, поступающего в плазму из периферических тканей, или о других

клинических ситуациях, например, присутствии иных лекарств или трансфузионной коагулопатии. В большинстве случаев двух доз идаруцизумаба по 2,5 мг бывает достаточно, чтобы нейтрализовать действие дабигатрана на 24 часа. Однако у небольшого числа пациентов отмечается восстановление концентрации свободного дабигатрана и удлинение времени свертывания (и прочих показателей коагулограммы, описанных выше) в более ранние сроки.

Выведение препарата осуществляется в основном почками. Треть препарата выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть подвергается распаду (преимущественно в паренхиме почек). Время полужизни идаруцизумаба составляет 45 минут, удлиняясь у пациентов с нарушенной почечной функцией [6].

Идаруцизумаб представлен в виде флаконов объемом 50 мл (2,5 мг в каждом), готовых к введению, что очень удобно при экстренной потребности в назначении препарата. Идаруцизумаб вводят в виде двух инфузий длительностью 5–10 минут (или двух болюсов) по 2,5 мг с интервалом, не превышающим 15 минут, суммарная доза препарата составляет 5 г. Возобновление приема дабигатрана через 24 часа после введения специфического антагониста позволяет создать полноценную антикоагуляцию, поскольку действие идаруцизумаба к этому времени уже завершено.

Были опубликованы отдельные клинические случаи, указывающие на возможную неэффективность (или неполную эффективность) идаруцизумаба в стандартной дозе 5 г у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции, в т. ч. с острым повреждением почек [7–9]. В таком случае время полувыведения дабигатрана может увеличиваться до 34 часов [10]. Возможно, подобные пациенты являются кандидатами для повторного введения идаруцизумаба либо проведения гемодиализа с целью удаления дабигатрана из плазмы.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРДИВШИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИДАРУЦИЗУМАБА. ДАННЫЕ ИЗ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ

Доказательная база для использования идаруцизумаба как специфического антагониста дабигатрана представлена серией рандомизированных исследований I фазы, выполненных на здоровых добровольцах, а также исследованием III фазы на пациентах, нуждающихся в экстренном прекращении действия дабигатрана.

Первое из опубликованных исследований было выполнено с участием 110 здоровых молодых мужчин с целью оценки безопасности идаруцизумаба, а также основных параметров его фармакокинетики [11]. Тестировались дозы идаруцизумаба от 20 мг до 8 г; кроме того, сравнивалось введение препарата в течение 5 минут или часа. Было показано, что максимальная концентрация идаруцизумаба достигается к концу инфузии. Период полувыведения препарата составляет 45 минут. В случае пятиминутной инфузии через 4 часа в плазме остается не более 5% от максимальной концентрации препарата. В отсутствие дабигатрана идаруцизумаб не оказывает какого-либо действия на коагуляционную активность плазмы.

В следующее исследование [4] было включено 47 мужчин в возрасте 18–45 лет, с нормальным индексом массы тела и без значимых сопутствующих заболеваний. Все добровольцы получали дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день в течение 3 суток, а на четвертые сутки им вводился идаруцизумаб в одном из четырех режимов дозирования либо плацебо (действующее вещество получали 75% больных, плацебо – 25%). Все пациенты были поделены на 4 группы в зависимости от режима дозирования идаруцизумаба: пациенты первых трех групп получали идаруцизумаб в виде однократной пятиминутной внутривенной инфузии в дозе 1, 2 или 4 г, а пациенты четвертой группы – в виде

однократной инфузии в дозе 5 г и повторного введения 2,5 г препарата через час.

У всех добровольцев на фоне приема дабигатрана отмечалось повышение показателей тестов, отражающих антикоагулянтное действие препарата: рТВ, ЭВС, ТВ, АЧТВ, активированное время свертывания. Введение идаруцизумаба во всех тестируемых дозах приводило к немедленной и полной нормализации рТВ (его значения у большинства добровольцев снижались до минимальных значений). Повторное нарастание рТВ отмечалось только у добровольцев, получивших идаруцизумаб в минимальной дозе 1 г. Был продемонстрирован дозозависимый эффект идаруцизумаба в отношении блокирования антикоагулянтной активности дабигатрана: введение 1 г приводило к снижению рТВ в среднем на 74%, 2 г – на 94%, 4 г – на 98%, 5 + 2,5 г – на 99%. Аналогичная динамика была показана для всех контролируемых показателей коагулограммы. Каких-либо значимых побочных эффектов введения идаруцизумаба выявлено не было.

Той же группой авторов [12] было выполнено еще одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с расширенным спектром изучаемых вопросов. В исследование было включено 46 добровольцев среднего возраста обоих полов. Дабигатран назначался в течение 4 дней в дозе 220 мг 2 р/сут (либо 150 мг 2 р/сут пациентам с начальным или умеренным снижением почечной функции). Через 2 часа после приема последней дозы дабигатрана вводился идаруцизумаб или плацебо. Тестировались 4 режима введения антагониста дабигатрана: однократная инфузия в течение 5 минут в дозе 1, 2, 5, 5 г или две инфузии по 2,5 г с интервалом в час.

Было показано, что идаруцизумаб во всех тестируемых дозах безопасен и хорошо переносится. Измерение концентрации свободного дабигатрана, а также показателей коагулограммы показало, что назначение специфического

антагониста у добровольцев различных возрастных категорий, в т. ч. с начальным и умеренным нарушением экскреторной функции почек, приводит к очень быстрому и полному связыванию дабигатрана и прекращению его антикоагулянтной активности. После введения идаруцизумаба в дозе 1 г через 2–4 часа отмечалось частичное восстановление антикоагулянтной активности дабигатрана. Также было показано, что повторное введение идаруцизумаба через 2 месяца полностью нейтрализует действие дабигатрана, не приводя к каким-либо побочным эффектам.

В проспективном открытом когортном исследовании REVERSE-AD оценивалась эффективность идаруцизумаба в случае развития неконтролируемого или жизнеугрожающего кровотечения либо потребности в экстренном хирургическом вмешательстве у пациентов, принимающих дабигатран [13]. Авторы исследования посчитали, что в клинических испытаниях I фазы идаруцизумаб убедительно доказал свою безопасность, а также способность блокировать действие дабигатрана, поэтому по этическим соображениям не стали вводить группу плацебо.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, получающие дабигатран. В группу А вошли пациенты с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, которые, по мнению врача, нуждались в прекращении антикоагулянтного действия дабигатрана. В группу В включались пациенты, которые нуждались в экстренном оперативном вмешательстве или иной инвазивной процедуре, требующей нормального гемостаза, при отсутствии возможности отложить эту процедуру на 8 часов или более. Пациентам обеих групп вводился идаруцизумаб в виде двух инфузий по 2,5 г (50 мл) с интервалом времени, не превышающим 15 минут. Доза идаруцизумаба была выбрана таким образом, чтобы достичь полного связывания дабигатрана в концентрации не ниже

99-го перцентиля от уровня дабигатрана в плазме крови пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY. Протокол исследования допускал повторное введение идаруцизумаба в том случае, если предполагалась сохраняющаяся антикоагулянтная активность дабигатрана у пациентов с продолжающимся или рецидивировавшим кровотечением, либо в случае потребности в повторном хирургическом вмешательстве.

В качестве первичной конечной точки была выбрана максимальная нейтрализация антикоагулянтной активности дабигатрана, достигнутая в любой момент времени от окончания первой инфузии до 4 часов после окончания второй инфузии. Антикоагулянтное действие дабигатрана оценивалось по уровню рТВ и ЭВС. В качестве вторичных конечных точек оценивалась клиническая эффективность введения антагониста дабигатрана. Так, в группе А фиксировался факт остановки кровотечения и гемодинамическая стабильность через 0,5, 1, 2, 4, 12 и 24 часа. В группе В оценивался периоперационный гемостаз (на усмотрение хирурга он расценивался как нормальный либо как легко, умеренно или сильно нарушенный). В течение 5 суток после введения идаруцизумаба оценивалась частота неблагоприятных событий, предположительно являющихся следствием введения исследуемого препарата. Также оценивалась частота тромботических осложнений и случаев смерти за 90 суток от момента включения в исследование.

Всего в исследование за 2 года было включено 503 пациента: 301 в группу А и 202 в группу В. Преобладающее большинство больных получали дабигатран с целью профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне фибрилляции предсердий. Контингент пациентов был достаточно тяжелым: медиана возраста составила 78 лет, у 43,3% пациентов клиренс креатинина был ниже 50 мл/мин, большая часть из них имела множественную сопутствующую патологию. Причиной

для введения идаруцизумаба в группе А в 45,5% случаев являлось желудочно-кишечное кровотечение, в 32,6% случаев – внутричерепное кровоизлияние, в 25,9% случаев – кровотечение как следствие травмы. Кровотечение было расценено как большое или жизнеугрожающее в 88% случаев, в 20,3% случаев привело к хирургическому вмешательству, в 37,8% случаев отмечалась гемодинамическая нестабильность.

Среднее время от приема последней дозы дабигатрана до введения идаруцизумаба в группе А составило 14,6 часов, в группе В – 18,0 часов. Удлиненное рТВ или ЭВС как проявление сохраняющейся антикоагулянтной активности дабигатрана перед введением идаруцизумаба было выявлено у 91,7% пациентов. Именно эти больные были включены в дальнейшем в анализ эффективности антагониста дабигатрана. Было показано, что у всех пациентов в течение 4 часов после введения идаруцизумаба рТВ и ЭВС находились в пределах нормальных значений. В группе А лишь у отдельных пациентов через 12 и 24 часа отмечалось незначительное повышение уровня рТВ. В группе В такое незначительное повышение регистрировалось у некоторых пациентов лишь через 24 часа после введения идаруцизумаба. Исходное повышение уровня АЧТВ было выявлено у 74,1% пациентов (т.е. у 80,9% с повышенным рТВ). После введения идаруцизумаба динамика была аналогична таковой для рТВ – в первые 4 часа нормализация показателя была зафиксирована для всех пациентов обеих групп.

Исходная концентрация дабигатрана в плазме составляла 110 нг/мл в группе А и 76,3 нг/мл в группе В. После введения идаруцизумаба его концентрация снизилась до 20 нг/мл и ниже у всех пациентов (в такой концентрации дабигатран не оказывает значимого антикоагулянтного действия). У большей части пациентов концентрация дабигатрана сохранялась в таком диапазоне в течение 24 часов, однако у 23% больных было зарегистрировано

повторное нарастание концентрации дабигатрана (у 13% – через 24 часа, у 10% – через 12 часов от введения антагониста дабигатрана). У 10 пациентов из их числа повторное нарастание концентрации дабигатрана сопровождалось возобновлением кровотечения (трех из них идаруцизумаб вводился повторно). Всего дополнительную дозу идаруцизумаба получили 7 пациентов, 2 дополнительные дозы – 1 пациент, что было связано с возобновлением кровотечения или потребностью в повторном инвазивном вмешательстве.

Среди 203 пациентов группы А, у которых можно было достоверно судить о прекращении кровотечения, оно остановилось в течение 24 часов у 67,7% (медиана времени до прекращения кровотечения – 2,5 часа). В группе В среднее время от введения идаруцизумаба до начала оперативного лечения составило 1,6 часов. Периоперационный гемостаз был оценен как нормальный у 93,4% больных, ни у одного пациента не было выявлено тяжелого нарушения гемостаза.

Тромботические события в первые 30 суток были зарегистрированы у 4,8% пациентов, в течение 90 суток – у 6,8% (0,6% – фатальные). Большая часть ишемических событий произошла в первые 72 часа, пока дабигатран не был возобновлен. Смертность в соответствии с исходной тяжестью пациентов была достаточно высокой и составила за 90 дней 18,8% в группе А, 18,9% – в группе В. Большая часть смертей произошла в первые 5 суток. Поскольку группы плацебо в данном исследовании не было, сопоставить полученные результаты можно только с данными из других исследований. У принимающих дабигатран пациентов доступной для сравнения оказалась только смертность после внутричерепных кровоизлияний: в данном исследовании этот показатель в течение 30 дней составил 16,4%, по данным других когортных исследований (без использования идаруцизумаба) – порядка 20% [14, 15].

Что же показало исследование REVERSE AD? Убедительно было доказано, что идаруцизумаб эффективно блокирует антикоагулянтную активность дабигатрана. Отсутствие группы контроля оставило открытым вопрос о том, приносит ли это очевидные клинические преимущества в ситуации, когда тяжелое кровотечение уже началось, запустив целый каскад патофизиологических механизмов в организме. Большое кровотечение в любом случае потребует общих мероприятий, в первую очередь своевременного местного гемостаза и поддержания стабильной гемодинамики. По-видимому, успешность этих мероприятий в большой степени определяет как вероятность остановки кровотечения, так и выживаемость пациента. Ожидать спонтанной остановки профузного кровотечения только за счет прекращения действия антикоагулянта можно далеко не всегда.

К настоящему времени опубликованы лишь небольшие серии клинических случаев применения идаруцизумаба в лечении кровотечений у принимающих дабигатран пациентов [16–18]. По сути, описанные случаи можно разделить на 5 основных групп: 1) проводились только консервативные мероприятия; применение идаруцизумаба расценено как эффективное, хотя препарат вводился, наиболее вероятно, уже после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения; 2) ситуация, близкая к описанной в пункте «1»: идаруцизумаб вводился после выявления внутримозговой или относительно небольшой субарахноидальной гематомы, когда сложно было оценить, продолжается ли кровотечение или уже остановилось спонтанно; 3) идаруцизумаб вводился на фоне активного кровотечения непосредственно перед или одновременно с хирургическими мероприятиями, направленными на остановку кровотечения и устранение его последствий; применение препарата расценено как успешное в первую очередь из-за возможности проведения операции на фоне прекращения действия дабигатрана;

собственно кровотечение остановлено хирургически; 4) идаруцизумаб вводился после инвазивного вмешательства в связи с сохраняющимся кровотечением; кровотечение прекратилось не ранее чем через 1–4 часа после введения препарата, применение антагониста дабигатрана расценено как эффективное; 5) идаруцизумаб вводился на фоне активного кровотечения до инвазивных вмешательств, сам по себе не привел к остановке кровотечения; геморрагическое осложнение было купировано хирургически, врачи расценили применение идаруцизумаба как неэффективное. Кроме того, помимо идаруцизумаба пациентам с явно продолжающимся кровотечением проводилось разнообразное патогенетическое лечение: переливание тромбоцитарной массы, введение транексамовой кислоты, свежезамороженной плазмы, иногда еще и дополнительное введение факторов свертывания в виде активированного комплекса протромбина или активированного рекомбинантного VII фактора. Таким образом, не было продемонстрировано ни одного случая, когда явно активное большое кровотечение остановилось сразу после введения идаруцизумаба без каких-либо дополнительных мероприятий.

На наш взгляд, необходимо накопление достаточного практического опыта применения идаруцизумаба в разных ситуациях, чтобы вычленили типы кровотечений, при которых применение антагониста дабигатрана было бы отчетливо клинически эффективно. Из общих соображений представляется, что это могли бы быть, например, жизнеугрожающие кровотечения на фоне передозировки дабигатрана или нарушенной почечной функции, ассоциирующейся с замедленным выведением дабигатрана; неконтролируемые, несмотря на все стандартные методы лечения, кровотечения; кровотечения, которые не могут быть остановлены с помощью местных мероприятий (например, паренхиматозные кровотечения). Так, Shiroshita

и соавт. описали случай успешного лечения альвеолярного кровотечения на фоне приема дабигатрана с использованием идаруцизумаба [19]. (Отметим, что помимо идаруцизумаба пациент получал также иное лечение, в данном случае – пульс-терапию метилпреднизолоном для купирования явлений васкулита, а также свежезамороженную плазму.)

Также введение идаруцизумаба может приносить клинические преимущества в случае кровотечений, вред от которых определяется не объемом кровопотери, а повреждением органа от сдавления кровью. Речь идет о так называемых кровотечениях в закрытые пространства (внутричерепные кровоизлияния, интраспинальные, интраокулярные, ретроперитонеальные, внутримышечные кровотечения с развитием синдрома сдавления). Поскольку в этих ситуациях каждые несколько миллилитров кровопотери могут иметь необратимые последствия, быстрое прекращение антикоагулянтного действия может иметь принципиальное значение.

Значительно меньше вопросов и сомнений вызывает применение идаруцизумаба перед экстренными инвазивными вмешательствами. Немедленное прекращение действия дабигатрана за счет введения специфического антагониста позволяет своевременно провести принципиально важную процедуру или операцию, которые в противном случае были бы отложены на несколько часов. В опубликованных сериях клинических случаев [16] представлены данные об успешном применении идаруцизумаба для ингибирования действия дабигатрана, что позволило начать экстренно необходимое инвазивное вмешательство в пределах 2 часов от госпитализации пациента (в т. ч. в ситуациях, когда дабигатран был принят за 2,5 часа до поступления в стационар, а коагулологические показатели свидетельствовали об активном антикоагулянтном действии препарата).

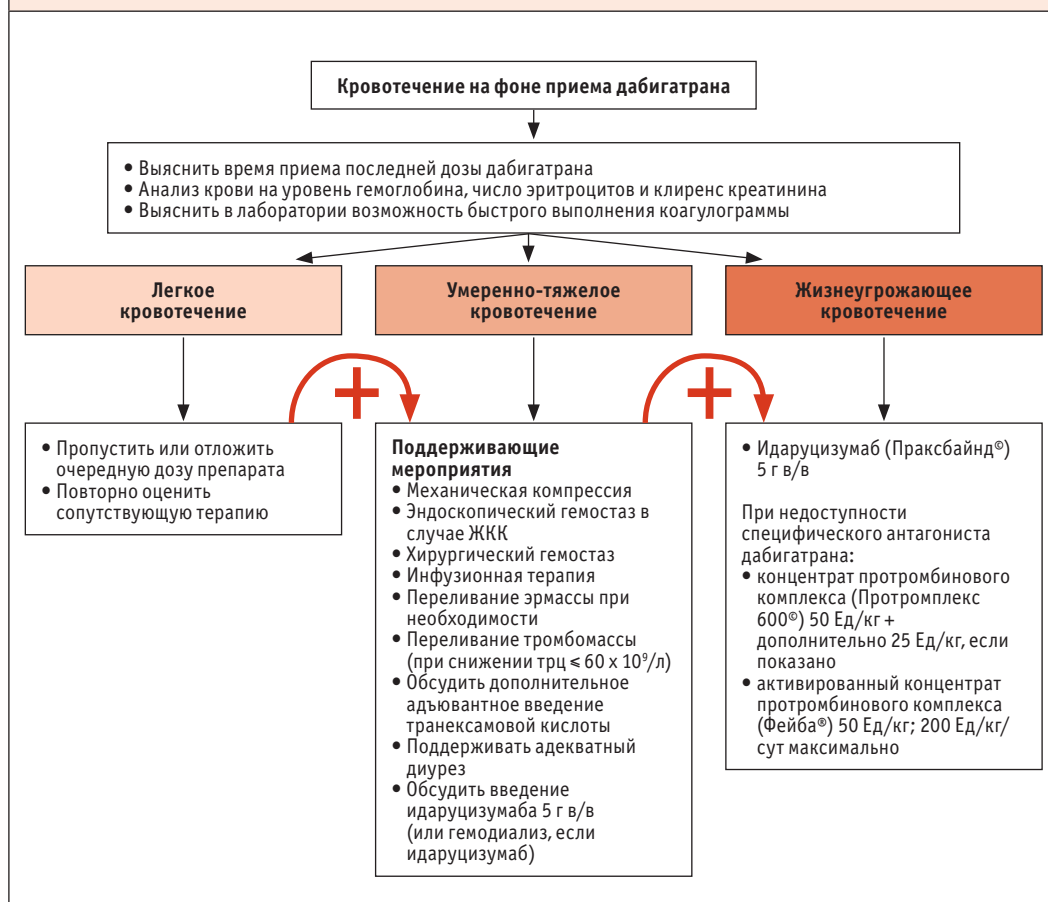
Хотя в официальной инструкции в качестве показаний к назначению заявлены только

экстренные инвазивные вмешательства, представляется, что введение идаруцизумаба может быть оправданным также в случае срочных хирургических вмешательств или манипуляций с высоким риском перипроцедурального кровотечения, если предполагается, что дабигатран еще действует. Речь идет о нейрохирургических операциях, люмбальной пункции, кардиохирургических вмешательствах, операциях на сосудах (диссекция аорты, протезирование аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательствах на печени и т.д.

Важно помнить, что резкое прекращение действия антикоагулянта у пациента с заведомо повышенным риском тромбоэмболических осложнений может приводить к ребаунд-эффекту и клинически значимому повышению риска тромботических осложнений. Кроме того, экстренные операции сами по себе повышают риск тромбоэмболических осложнений. Помня об этом, следует максимально рано, по возможности не позднее 72 часов после операции, возобновлять дабигатран, проводить профилактику венозной тромбоэмболии с использованием низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе.

Как мы упоминали в самом начале, теоретически крайне привлекательно использование идаруцизумаба для блокирования действия дабигатрана в случае тромботического осложнения, требующего тромболиза (чаще всего речь об ишемическом инсульте). Хотя идаруцизумаб не изучался в клинических исследованиях на такой когорте пациентов и в официальной инструкции потребность в тромболизе не значится как показание к введению идаруцизумаба, в литературе описан ряд подобных клинических случаев [16, 18, 20]. Недавно был опубликован метаанализ 55 таких случаев из реальной клинической практики [20]. Введение идаруцизумаба позволило выполнить тромболизис в среднем через 175 минут от манифестации симптомов, хотя при поступлении удлинение

РИСУНОК. Тактика лечения кровотечений, возникших на фоне приема дабигатрана (по [24])
PICTURE. Strategies to control bleeding that occurred during dabigatran therapy ([24])



ряда коагулологических показателей, типичное для действия дабигатрана, было зарегистрировано у 96% больных. После проведения тромболитической терапии клиническое улучшение было зарегистрировано у 81,9% пациентов, а неблагоприятные исходы (смерть или инвалидизация) были зарегистрированы у 10,9% больных. По мнению авторов метаанализа, в случае потребности в тромболитической терапии введение идаруцизумаба оправдано в том случае, если последняя доза дабигатрана была принята менее 24 часов (или давность неизвестна),

а также в том случае, если дабигатран был принят более 24 часов, но отмечается удлинение АЧТВ или тромбинового времени.

На наш взгляд, на сегодняшний момент не преодолено еще одно существенное ограничение для применения идаруцизумаба в соответствии с протоколом, применявшимся в REVERSE AD, в реальной клинической практике. Речь идет об отсутствии в большинстве клиник возможности рутинного определения специфических показателей коагулограммы – разбавленного тромбинового времени

и экаринового времени свертывания. Косвенные методы оценки антикоагулянтной активности дабигатрана – определение АЧТВ, тромбинового времени – имеют не стопроцентную чувствительность. В исследовании REVERSE AD у каждого пятого пациента с удлинённым рТВ АЧТВ сохранялось в пределах нормального диапазона [13]. В соответствии с инструкцией к препарату, врач перед введением идаруцизумаба не обязан подтверждать присутствие в крови дабигатрана в достаточно высокой концентрации. Однако высокая стоимость препарата, потенциально возможное увеличение частоты тромботических осложнений после его применения предполагают, что вводить его «на всякий случай» не вполне целесообразно. По-видимому, эти позиции требуют некоторого уточнения.


МЕСТО ИДАРУЦИЗУМАБА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Применение антагонистов прямых пероральных антикоагулянтов регламентируется несколькими документами. В нашей предыдущей публикации, посвященной специфическим антагонистам прямых пероральных антикоагулянтов [21], мы относительно подробно освещали основные положения рекомендаций Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) 2016 г. по применению антидотов к новым антикоагулянтам [22], касающиеся показаний к назначению этих препаратов, а также лабораторных показателей, которые требуется определять перед их введением.

Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению фибрилляции предсердий – 2016, применение идаруцизумаба целесообразно в случае развития тяжелого или жизнеугрожающего кровотечения на фоне приема дабигатрана. В случае развития умеренно тяжелого кровотечения эксперты посчитали достаточным применение активированного угля [23].

В Рекомендациях Европейского общества специалистов по сердечному ритму по применению прямых пероральных антикоагулянтов – 2018 [24] показания к назначению идаруцизумаба расширены: эксперты считают целесообразным рассмотреть его назначение при любом большом кровотечении на фоне приема дабигатрана, даже если оно не является жизнеугрожающим (*рис.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идаруцизумаб – препарат, эффективно ингибирующий антикоагулянтную активность дабигатрана. Основные показания для его применения – развившееся на фоне приема дабигатрана жизнеугрожающее или неконтролируемое кровотечение либо потребность в экстренном инвазивном вмешательстве. Этот препарат достаточно дорог, поэтому его назначение должно быть оправдано как клинической, так и экономической целесообразностью. Каждой клинике следует разработать локальные протоколы, в которых должны быть прописаны показания к назначению идаруцизумаба. 

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139-51.
2. Devereaux P.J., Duceppe E., Guyatt G., et al., on behalf of the MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 2325-34.
3. Инструкция по применению к препарату Праксбайнд. Patient Information Leaflet for Praxbind https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96610.htm.
4. Glund S., Stangier J., Schmohl M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled,

- doubleblind phase 1 trial. *Lancet*. 2015; 386: 680-690.
5. Schiele F., van Ryn J., Canada K. et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2014; 121(18): 3554-3562.
 6. Becker R.C. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41: 273-278.
 7. Simon A., Domanovits H., Ay C., Sengoelge G., Levy J.H., Spiel A.O. The recommended dose of idarucizumab may not always be sufficient for sustained reversal of dabigatran. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 1317-21.
 8. Steele A.P., Lee J.A., Dager W.A. Incomplete dabigatran reversal with dabigatran. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56: 216-8.
 9. Novak J.E., Alamiri K., Yee J. Dabigatran Reversal in a Patient with End-Stage Liver Disease and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2017; 71(1): 137-141.
 10. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group single-centre study. *Clin. Pharmacokinet*. 2010; 49(4): 259-268.
 11. Glund S., Moschetti V., Norris S. et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb. Haemost.* 2015; 113: 943-951.
 12. Glund S., Stangier J., Schmolh M. et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood*. 2014; 124: 344 (abstract).
 13. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377: 431-41.
 14. Alonso A., Bengtson L.G., MacLehose R.F., et al. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke*. 2014 Aug; 45(8): 2286-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006016. Epub 2014 Jul 3.
 15. Alonso A., Bengtson L.G.S, MacLehose R.F., et al. Intracranial Hemorrhage Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran or Warfarin. *Stroke*. 2014; 45: 2286-2291.
 16. Vosko M.R., Bocksrucker C., Drwila R., et al. Real-life experience with the specific reversal agent idarucizumab for the management of emergency situations in dabigatran treated. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2017; 43: 306-317.
 17. Goriacko P., Yaghdjian V., Koleilat I., et al. The Use of Idarucizumab for Dabigatran Reversal in Clinical Practice: A Case Series. *P T*. 2017 Nov; 42(11): 699-703.
 18. Tsai L.-K., Lin H.-J., Chua S.-K., et al. Real-World Experience with Idarucizumab to Reverse Anticoagulant Effect in Dabigatran-Treated Patients: Report of 11 Cases from Taiwan. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018; 27(2): e27-e33.
 19. Shiroshita A., Nakashima K., Tanaka Y., et al. Successful treatment with idarucizumab for diffuse alveolar hemorrhage induced by dabigatran etexilate: a case report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018; 46: 271-273.
 20. Giannandrea D., Caponi C., Mengoni A., et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018; 0: 1-5. doi:10.1136/jnnp-2018-318658.
 21. Шахматова О.О. Специфические антитоды к новым пероральным антикоагулянтам. *Атеротромбоз*. 2016; 1: 81-94. [Shakhmatova O.O. Specific reversal agents for new oral anticoagulants. *Aterotromboz*. 2016; 1: 81-94.] (In Russ).
 22. Levy J.H., Ageno W., Chan N.C., Crowther M., Verhamme P., Weitz J.I. for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14: 623-627.
 23. 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(38): 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
 24. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., 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. *European Heart Journal*. 2018 April 21; 39(16): 1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.

Поступила/Received 24.10.2018

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 ключевых 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 предпочтителен); 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.

ГК «Ремедиум» уже 20 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.



Реклама



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

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

www.med-sovet.pro