

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

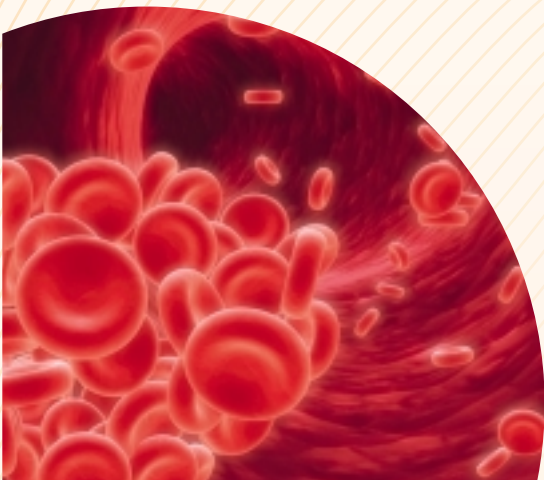
1 • 2015

WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель: ООО «РеФарм Медиа»**Главный редактор**

Н.А. Грацианский, д.м.н., профессор

Общественный редакционный совет

Ю.Б. Белоусов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

А.Б. Добровольский, д.б.н., профессор

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор

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

В.А. Парфёнов, д.м.н., профессор

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

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

В.А. Сулимов, д.м.н., профессор

С.В. Шалаев, д.м.н., профессор

Зам. гл. редактора

Е.П. Панченко, д.м.н., профессор,

И.С. Явелов, д.м.н.

Ответственный за выпуск

И.Н. Дьяков, к.б.н., ООО «Ремедиум»

Дизайн, верстка

А.А. Воронков, ООО «Ремедиум»

Редакция: Центр атеросклероза

и лаборатория клинической кардиологии

НИИ физико-химической медицины

Тел.: (499) 261-43-45,

(499) 261-46-44, (499) 263-24-53

www.aterotromboz.ru, e-mail: n.gra@relcom.ru

Национальное общество по атеротромбозу

www.noat.ru

Издатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

remedium@remedium.ru

**ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»**

Е.В. Жарова, Ю.О. Калыгина,

reklama@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25

Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10

Адрес для корреспонденции

105082, Москва, а/я 8

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.

Подписано в печать: 27.04.2015

Тираж: 12 000 экз.

ТРОМБОЗ. АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Е.П. Панченко

Профилактика тромбозомболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после стентирования коронарных артерий 2

Е.И. Баранова, А.В. Соболева, Р.С. Азнаурян Р.С., В.А. Ионин, Е.А. Чубенко, А.А. Кацап, Д.И. Якуц

Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике 16

И.С. Явелов

Кардиоверсия при использовании ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: результаты исследования X-VERT 24

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

Эффективность и безопасность дабигатрана у пожилых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования Medicare) 31

Г.А. Березовская, О.А. Смирнова, Н.Н. Петрищев,

Л.П. Папаян, М.А. Карпенко, О.Г. Головина, Н.Н. Хромов-Борисов
Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства 40

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

Апиксабан в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий 52

О.В. Аверков

Предотвращение повторных ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда. Новые возможности длительной двойной антитромботической терапии. По результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 65

Е.С. Кропачева, Н.Н. Боровков, Т.В. Вавилова, Н.К. Верейна, Н.А. Воробьева, И.С. Галкина, Л.В. Грехова, А.В. Гронтьковская, А.Е. Донников, А.Б. Добровольский, Н.И. Жолобова,

К.А. Загородникова, Д.А. Затеицкий, О.А. Землянская, И.В. Зотова, Г.А. Колевазова, Н.В. Кох, П.А. Лавринов, Г.И. Лифшиц, О.О. Максимова, М.О. Митрошкина, Е.П. Панченко, А.С. Рогозина, С.П. Синицын, А. Слепухина, О.В. Сироткина, Е.В. Титаева, Д.Ю. Трофимов, О.Г. Федюшина, В.С. Чулков, Г.А. Цветовская
Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокотуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина 74

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Т.В. Мартынюк, Э.Х. Дадачева, И.Е. Чазова

Возможности медикаментозного лечения хронической тромбозомболической легочной гипертензии 87

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, М.А. Сандова, Е.В. Меркулов,

Е.С. Кропачёва, О.О. Шахматова, Р.В. Казиев
Длительная антитромботическая терапия при высоком риске тромбозов и кровотечений. Клиническое наблюдение 99

«ЭХО» АТЕРОШКОЛ

Е.С. Кропачева
Фармакогенетика варфарина 107

LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE 112

ПРАВИЛА ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ
МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «АТЕРОТРОМБОЗ» 116

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е.П. Панченко, д.м.н., проф.

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Фибрилляция предсердий — одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. При фибрилляции предсердий частота системных тромбоэмболий и инсульта возрастает пятикратно. Стентирование коронарных артерий при ишемической болезни сердца является дополнительным фактором риска тромбообразования. В приведенной статье обсуждается проблема антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий с установленным коронарным стентом.

Прежде всего следует остановиться на актуальности обсуждаемой проблемы. Насколько часто фибрилляция предсердий сочетается с ишемической болезнью сердца? Анализ результатов коронароангиографии (КАГ) у 261 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП), проведенный Kravev и соавт. [Kravev et al., PLoSOne, 2011, 6: e24964], обнаружил признаки коронарного атеросклероза у 34% больных с ФП, а необходимость в процедуре реваскуляризации (ЧКВ/АКШ) — по результатам КАГ у 21% пациентов. Мета-анализ, объединивший 10 исследований [Lopes et al. Heart, 2008, 94: 867–873] и в общей сложности 120 566 больных острым коронарным синдромом (ОКС), обнаружил ФП у 8% больных с ИМ с подъемом ST на ЭКГ и у 6,4% больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Schmitt [Schmitt et al., ЕН], 2009, 30: 1038–104] и соавт. сообщали о наличии ФП у 2–21% больных ОКС (*иллюстрация 1*).

Иллюстрация 2. И острый коронарный синдром, и фибрилляция предсердий в соответствии с современными рекомендациями требуют антитромботической терапии: ОКС — назначения двух антиагрегантов, а подавляющее большинство пациентов с ФП — антикоагулянтной терапии. Таким образом, тройная антитромботическая терапия подразумевает аспирин, ингибитор P₂Y₁₂ рецепторов и пероральный антикоагулянт. Необходимость тройной антитромботической терапии должна быть рассмотрена у пациентов с показаниями к длительному приему пероральных антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, ТГВ/ТЭЛА, искусственные клапаны сердца, тромбоз левого желудочка) в случае возникновения у них ОКС или при необходимости проведения планового ЧКВ в связи со стенокардией.

Основной проблемой у больных, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, являются кровотечения. Крупные кровотечения ухудшают исходы больных,

а мелкие (рецидивирующие) снижают приверженность больных к лечению. Что же известно о частоте кровотечений на фоне антитромботической терапии? Частота больших кровотечений у больных ФП, получающих антитромботическую терапию:

- Ацетилсалициловая кислота: 1,3% (ACTIVE-A), 1,2% (AVERROES).
- Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел: 2,0% (ACTIVE-W).
- Варфарин: 1,5–3,0%.

Иллюстрация 3. Сочетание антикоагулянтов и антитромботических препаратов увеличи-

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 1

Острый коронарный синдром

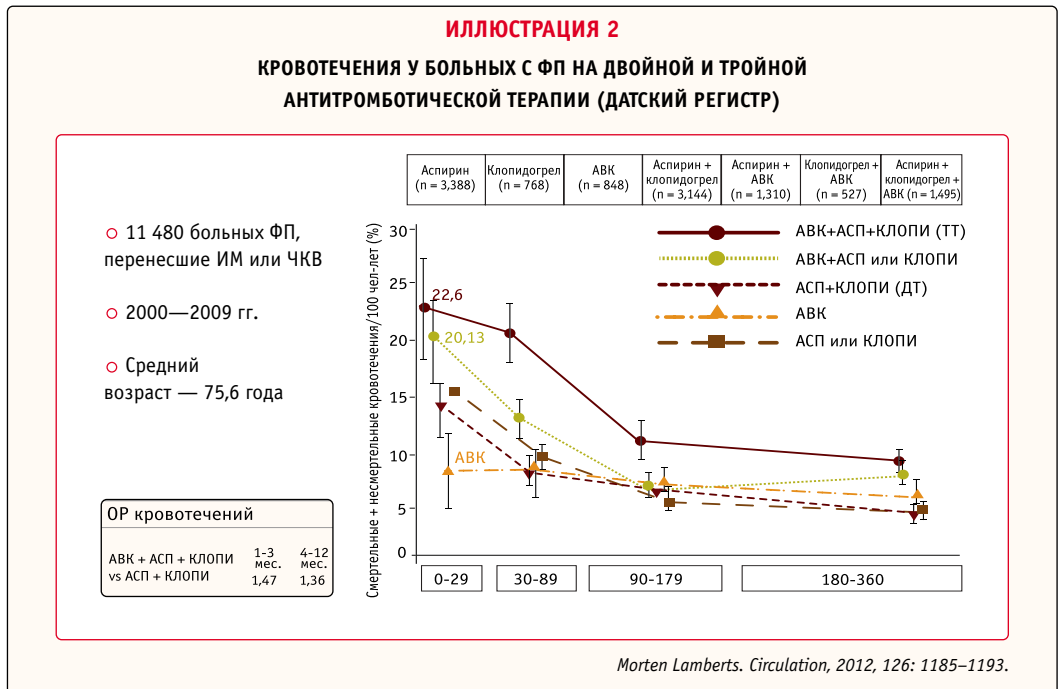
- Аспирин (навсегда)
- Ингибитор P₂Y₁₂ рецептора: клопидогрел, празугрел, тикагрелор (на 12 мес.)

ДВА АНТИАГРЕГАНТА

Фибрилляция предсердий

- Варфарин
- Дабигатран
- Ривароксабан
- Аликсабан
- Аспирин
- Аспирин + клопидогрел

АНТИКОАГУЛЯНТ



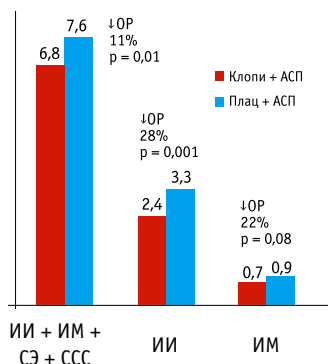
вает риск кровотечений, об этом свидетельствуют результаты многочисленных регистров. В качестве примера можно привести очередной анализ Датского регистра, в который за период с 2000 по 2009 год было включено 11 480 больных с ФП, перенесших инфаркт миокарда или ЧКВ. Тройная антитромботическая терапия, состоящая из аспирина, клопидогрела и антагониста витамина К (АВК), в первые 3 мес. лечения в 1,47 раза увеличивала относительный риск (ОР) кровотечений по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией, включавшей аспирин и клопидогрел. Очевидно, что одной из возможностей снижения риска кровотечения является уменьшение количества принимаемых антитромботических препаратов. Может быть, двойной антитромбоцитарной терапии будет достаточно для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий?

Иллюстрация 4. Хорошо известно, что монотерапия аспирином на 19% эффективнее плацебо в отношении снижения риска инсульта и тромбоэмболий у больных с ФП, это убедительно продемонстрировал мета-анализ Hart и соавт., объединивший 8 исследований и опубликованный в 2007 г. [Hart et al., *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857–867]. Комбинация аспирина и клопидогрела, изученная в исследовании ACTIVE (ветвь-А) [Connolly et al., *N Engl J Med*, 2009, 360: 2066–2078] в сравнении с монотерапией аспирином, оказалась эффективнее в отношении снижения риска инсульта и первичной конечной точки, включавшей сумму инсультов, инфарктов, ТЭ и ССС, но повысила в 1,57 раза ОР крупных кровотечений, также имелась очевидная тенденция к повышению ОР фатальных кровотечений.

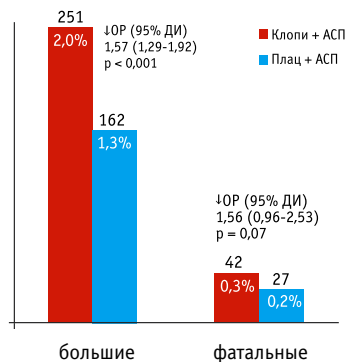
ИЛЛЮСТРАЦИЯ 3

**ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФП. (ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВ-А).
АСП + КЛОПИ ЛУЧШЕ АСП, НО БОЛЬШЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

7554 больных с ФП, которые не могли/не хотели принимать варфарин, 580 центров, 33 страны, наблюдение — 3,6 года



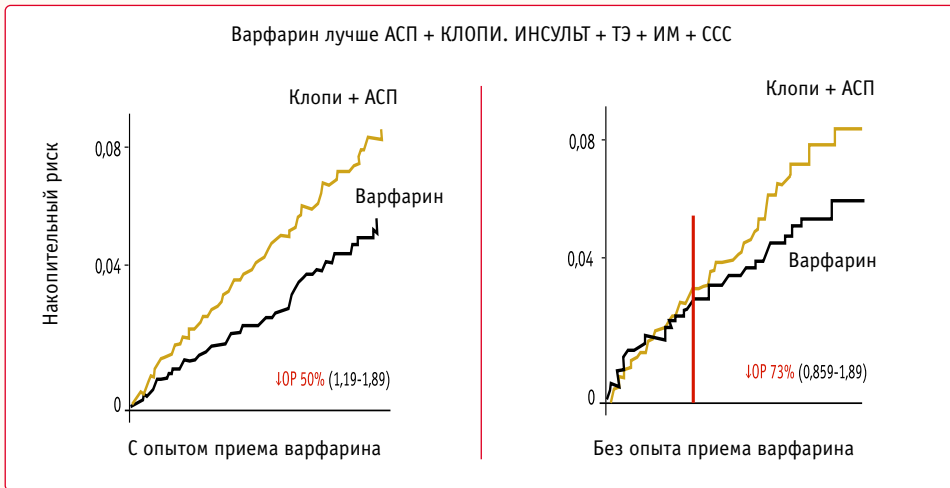
Крупные кровотечения



Connolly et al. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2066–2078.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 4

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФП (ИССЛЕДОВАНИЕ ACTIVE-W)



The ACTIVE Writing Group Lancet, 2006, 367: 1903–1912.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 5

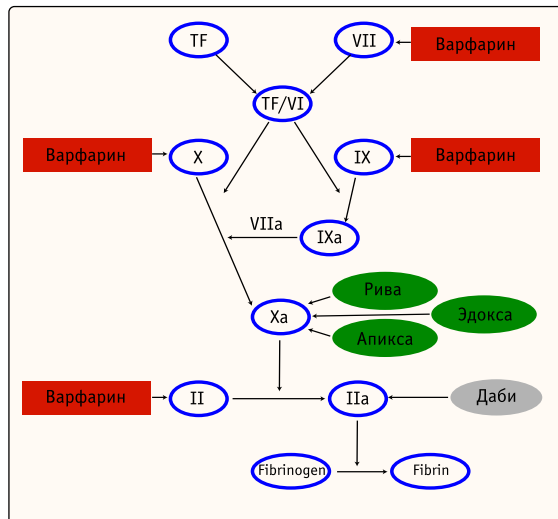
НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

I. Прямой ингибитор тромбина — Дабигатран

II. Прямые ингибиторы Ха- фактора:

- Ривароксабан
- Аписксабан
- Эдоксабан*

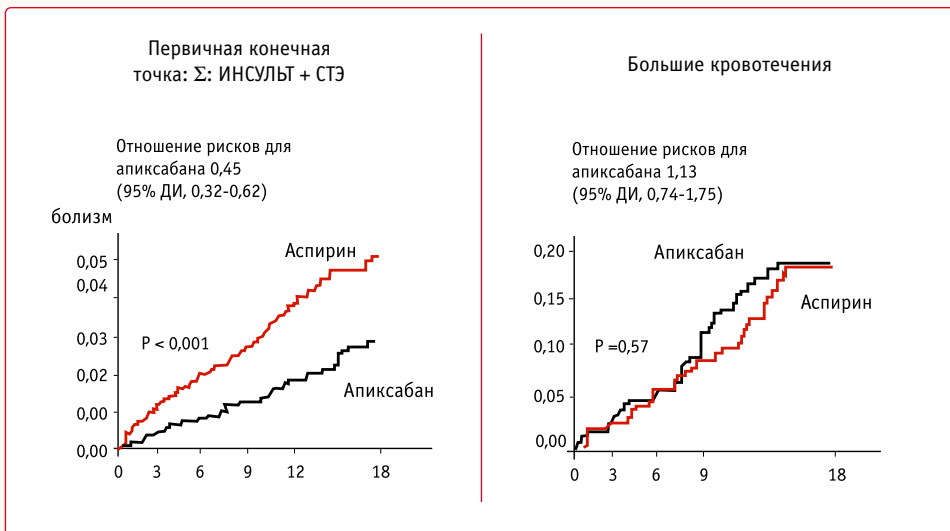
* Эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации.



Адаптировано из J Am Coll Cardiol., 2012, 59(16): 1413-1425.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 6

**АПИКСАБАН ЭФФЕКТИВНЕЕ АСПИРИНА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА
У БОЛЬНЫХ С ФП. ИССЛЕДОВАНИЕ AVERROES**



N Engl J Med, 2011, 364: 806–817.

Иллюстрация 5. Сравнительный мета-анализ 7 исследований с варфарином и 9 исследований с аспирином, опубликованный Hart и соавт. в 2007 г. [Hart et al., *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857–867], показал, что варфарин на 39% эффективнее аспирина снижает риск инсульта и ТЭ у больных с ФП, а при отдельном анализе больных ФП с высоким риском инсульта (>6% в год) снижение ОР инсульта на варфарине против аспирина составило 50%.

Следует подчеркнуть, что варфарин у больных с ФП оказался эффективнее не только аспирина, но и двойной антитромбоцитарной терапии. Это убедительно продемонстрировали результаты исследования ACTIVE (ветвь-W) [Connolly et al., *Lancet*, 2006, 367: 1903–1912], в котором двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) сравнивалась с терапией варфари-

ном у больных с ФП. У больных с ФП варфарин на 50% снижал ОР инсульта, ТЭ, ИМ и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с ДАТТ.

Анализ подгруппы больных, не имевших опыта приема АВК, также показал существенные преимущества варфарина перед ДАТТ, тем не менее у этой категории пациентов кривые, характеризующие накопительный риск первичной конечной точки (сумма инсультов, ТЭ, ИМ и ССС), в сравниваемых подгруппах начинали расходиться спустя 6 мес. от начала лечения варфарином, что свидетельствует о медленном наступлении клинического эффекта у больных с ФП, впервые получивших варфарин.

Иллюстрация 6. Новые пероральные антикоагулянты (НПАКГ) потеснили варфарин на пьедестале препаратов, эффективно снижающих риск инсульта у больных с ФП. Механизм

действия НПАКГ принципиально отличается от механизма действия варфарина. В то время как варфарин снижает образование в печени 4 витамин К-зависимых факторов свертывания крови и это, в свою очередь, приводит к уменьшению образования в печени ключевого фермента свертывания крови — тромбина, НПАКГ являются селективными ингибиторами Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории Российской Федерации)) и тромбина (дабигатран этакселат, далее для краткости дабигатран).

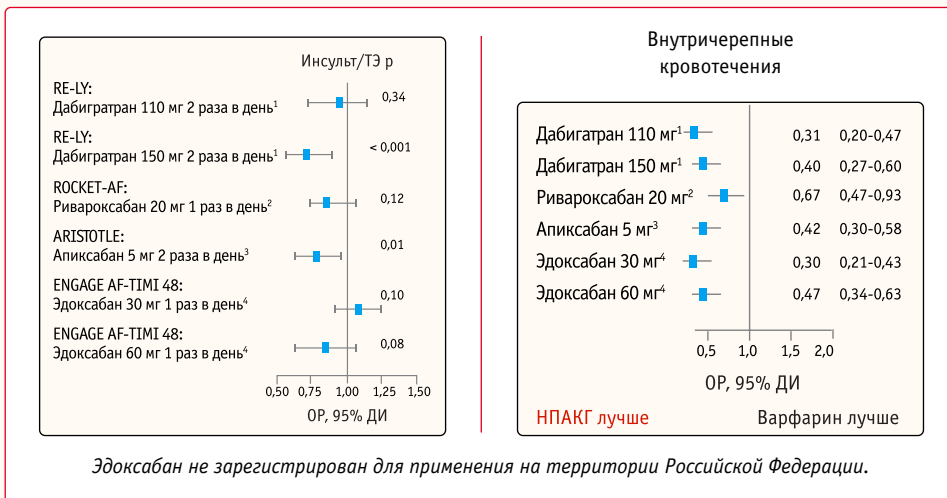
Иллюстрация 7. НПАКГ — апиксабан оказался последней каплей в доказательстве преимуществ антикоагулянтов перед аспирином у больных с ФП. В исследовании AVERROES

[Connoly et al. N Engl J Med, 2011, 364: 806–817] апиксабан сравнили с аспирином у больных с ФП, которые в силу разных обстоятельств не могли принимать варфарин. При 55%-ном преимуществе апиксабана по сравнению с аспирином в отношении снижения риска инсульта и ТЭ его безопасность (риск крупных кровотечений) оказалась одинаковой с аспирином.

Иллюстрация 8. НПАКГ оказались как минимум не хуже варфарина в профилактике инсульта и ТЭ у больных с ФП, а дабигатран 150 мг и апиксабан даже лучше варфарина. Все НПАКГ безопаснее варфарина в отношении риска внутримозговых кровотечений, поэтому НПАКГ предпочтительнее АВК у большинства больных с ФП без поражения клапанов сердца.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 7

ВСЕ НПАКГ КАК МИНИМУМ НЕ ХУЖЕ ВАРФАРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И БОЛЕЕ БЕЗОПАСНЫ В ОТНОШЕНИИ РИСКА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ



¹ Connoly SJ, et al. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139–1151.

² Patel MR, et al. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883–891.

³ Granger C et al. N Eng J Med, 2011, 365(11): 981–992.

⁴ Giugliano RP et al. N Eng J Med, 2013, 369(22): 2093–2104.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 8

ВАРФАРИН У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОКС КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В «ДОКЛОПИДОГРЕЛОВУЮ ЭРУ»

Добавление варфарина (МНО 2,0–2,5) к аспирину 80 мг

- ↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов (ASPECT-2¹, OASIS-2², WARIS-II³),
- ↓ риск реокклюзий ИСА у больных ИМ после тромболизиса (APRICOT-2⁴)
- не↑ частоты «больших» геморрагий (ASPECT-2, OASIS-2)

Варфарин (МНО 2,8–3,2) в большей степени, чем аспирин 80 мг

↓ частоту сердечно-сосудистых эпизодов (ASPECT-2, WARIS-II)

Большие кровотечения	WARIS II	WARIS II	WARIS II	CURE
	Аспирин	Аспирин + варфарин (МНО 2,2)	Варфарин (МНО 2,8)	Аспирин + клопидогрел
	0,15% в год	0,52% в год	0,58% в год	3,6% за 9 мес.

¹ Van Es et al. *Lancet* 2002; 360:109–13.

³ Hurlen et al *N Engl J Med* 2002;347:969–974.

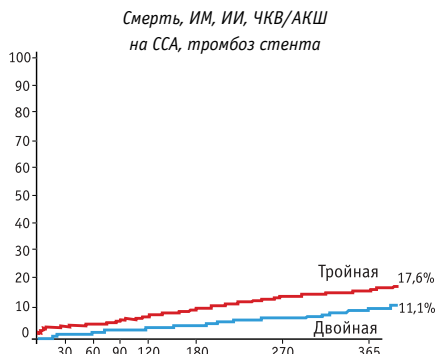
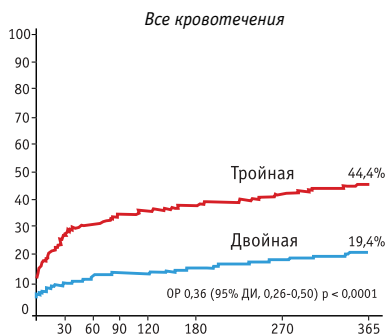
² *Lancet* 199;353:429–438.

⁴ Brouwer et al. *Circulation* 2002;106:659–665.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 9

WOEST. КЛОПИДОГРЕЛ + АВК vs. КЛОПИДОГРЕЛ + АСПИРИН + АВК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧКВ

- Открытое, рандомизированное, контролируемое
- 573 больных, получающих АВК (ФП — 67%, мех. клап. — 11%, др. — 20%)
- ОКС 25–30%; исходная ср. ФВ — 13–15%; радиальный доступ — 25–27%

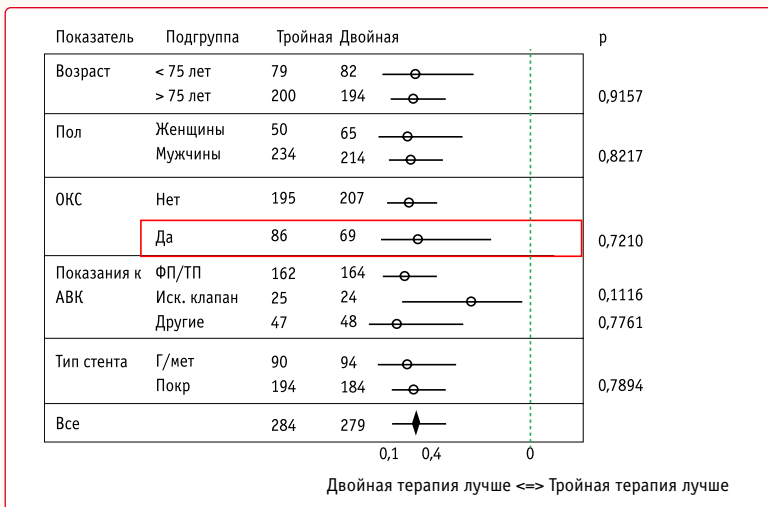


Dr Willem JM Dewilde et al. for the WOEST study investigators.

www.thelancet.com Published Online: 13 February 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 10

WOEST. ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА. АНАЛИЗ ПОДГРУПП



Dr Willem JM Dewilde et al. for the WOEST study investigators. www.thelancet.com. Published Online: 13 February 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1.

Иллюстрация 9. Что же нам известно об эффективности пероральных антикоагулянтов у больных, переживших ОКС? Исследования по изучению с варфарином у больных, переживших ОКС, были в основном проведены до появления клопидогрела и в целом продемонстрировали, что добавление варфарина (МНО 2,0–2,5) к аспирину снижает частоту сердечно-сосудистых эпизодов и риск реокклюзий инфаркт-связанной артерии без драматического увеличения частоты крупных кровотечений, но при условии обеспечения надлежащего контроля за МНО. Патогенез ОКС, связанный с одновременной активацией тромбоцитов и каскада коагуляции, которая сохраняется до нескольких месяцев после стабилизации клинической картины, указывает на необходимость продления терапии антикоагулянтами, однако совершенно очевидно, что добавление антикоагулянта к ДАТТ повысит риск кровотечений. Выходом из данной ситуации могла бы стать замена одного из антиагрегантов на ан-

тикоагулянт. Данная гипотеза была проверена в небольшом исследовании WOEST, в котором тройная терапия аспирином, клопидогрелом и варфарином была сравнена с двойной, включавшей клопидогрел и варфарин.

Иллюстрация 10. В исследование WOEST включали больных с показаниями к длительному приему варфарина, нуждавшихся в проведении ЧКВ. Терапия варфарином и клопидогрелом оказалась безопаснее тройной и сравнимой по частоте суррогатной конечной точки, включавшей сумму всех смертей, ИМ, инсультов, потребности в реваскуляризации на симптом связанной артерии и тромбозов стента.

Иллюстрация 11. Удивительно, но даже анализ подгрупп этого небольшого исследования продемонстрировал преимущества двойной антитромботической терапии. Преимущества отмечались у пациентов как с наличием, так и

отсутствием ОКС. Следует отметить, что и частота смерти от всех причин оказалась ниже у пациентов, получавших варфарин с клопидогрелом по сравнению с группой тройной терапии соответственно: 2,6 и 6,4%, ОР = 0,39 95% ДИ [0,16–0,93], $p = 0,027$.

Иллюстрация 12. Таким образом, у больных, переживших ОКС, к настоящему моменту изучены две комбинации варфарина с антиагрегантами: при консервативной стратегии лечения варфарин + аспирин, а при инвазивной стратегии варфарин + клопидогрел. Следует учитывать, что последняя комбинация изучена у ограниченного количества больных в единственном исследовании, но в сложных клинических ситуациях даже такая информация может быть полезна практическому врачу.

Иллюстрация 13. Что известно о результатах использования НПАКГ у больных, переживших ОКС, в дополнение к ДАТТ? Добавление аписксабана в дозе 5 мг дважды в день у больных, переживших ОКС, не улучшило исходов (ССС + ИМ + ИИ), но увеличило риск крупных кровотечений, ОР 2,59 95% ДИ 1,5–4,46), $p = 0,001$. Исследование 2-й фазы с дабигатраном, в котором была попытка найти оптимальную дозу препарата, не имело продолжения из-за увеличения риска кровотечений при использовании практически всех доз дабигатрана.

Судьба ривароксабана у больных, переживших ОКС, оказалась счастливее. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [Mega et al. *New Engl J Med*, 2012, 366: 9–19] ривароксабан был изучен у больных, переживших ОКС, в дозе 2,5 мг x 2 раза в день в добавление к ДАТТ.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 11

ВАРФАРИН И АНТИАГРЕГАНТ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОКС

- ВАРФ + АСП лучше аспирина в профилактике повторных эпизодов
- У больных с низким и средним риском кровотечений польза превышает риск кровотечений (WARIS-2)

КОНСЕРВАТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ

WOEST

- ВАРФ + КЛОПИ лучше, чем ВАРФ + КЛОПИ + АСП в отношении частоты кровотечений и не хуже в отношении тромботических эпизодов

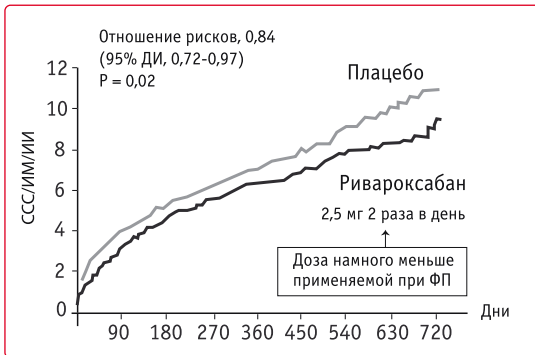
ИНВАЗИВНАЯ СТРАТЕГИЯ (ЧКВ)

WARIS-2 – Hurlen M et al. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969–9.

WOEST – Dr Willem JM Dewilde et al. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 12

У больных, недавно переживших ОКС, РИВАРОКСАБАН ↓ риск ССС/ИМ/ИИ при этом ↑ риск больших и внутрисерпных кровотечений, но не фатальных ATLAS ACS 2-TIMI 51



	2,5 мг x 2 раза в день N = 5114	Плацебо
Б. кров. (ТИМ1) без связи с АКШ	65 (1,8%)	19 (0,6%)
М. кров. (ТИМ1)	32 (0,9%)	20 (0,5%)
Внутрисерпн.	14 (0,4%)	5 (0,2%)
Фатальные	6 (0,1%)	9 (0,2%)

98,7% - получали аспирин
92,6% - получали клопидогрел

N Engl J Med, 2012, 366: 9–19.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 13

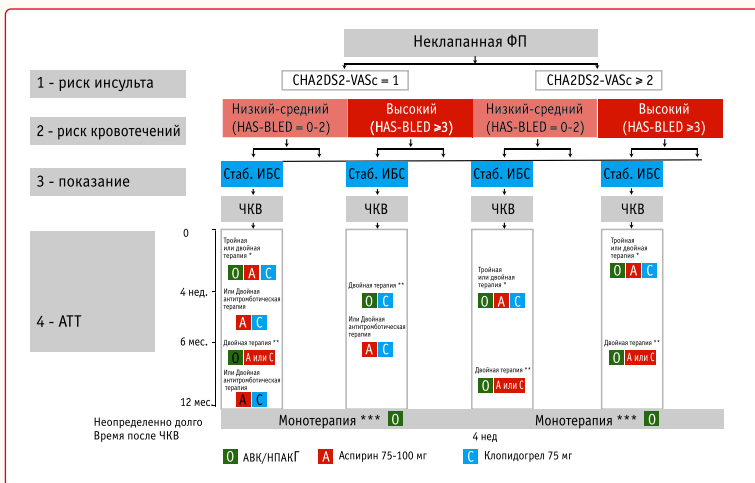
ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

	класс	Уровень
1. У больных ФП оценивать риск ИИ по шкале CHA2DS2VASc, а риск кровотечения — по шкале HAS-BLED. Оценка рисков должна регулярно пересматриваться а) HAS-BLED использовать для выявления и коррекции ФП б) GRACE использовать для оценки риска ОКС	I	C
2. При использовании АВК антикоагуляция считается адекватной при TTR > 70%	I	A
3. При комбинации АВК с клопи и/или асп целевое МНО 2,0 - 2,5	IIa	C
4. При комбинации НПАКГ с клопи и/или асп использовать их минимальные изученные дозы (Даби - 110 мг x 2 р., Рива - 15 мг x 1р., Апи - 2,5 мг x 2 р.)	IIb	C
5. У больных ФП и стабильным течением ССЗ (без ишемических эпизодов и реваскул. >1 года) можно назначить один АКГ (НПАКГ или АВК)	IIa	B
6. Для снижения риска из места пункции артерии при КАГ/ЧКВ использовать радиальный доступ	IIa	C
7. У больных с низким риском кровотечения (HAS-BLED 0-2) стенты с ЛП нового поколения предпочтительнее ГМС	IIb	C
8. Новые ингибиторы P2Y12 рецепторов (Празу и Тика) не использовать в составе тройной АТТ у больных ФП	III	C

EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehu278.

ИЛЛЮСТРАЦИЯ 14

ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФП



* Двойная терапия с НОАК + клопидогрел может рассматриваться у отдельных пациентов.

** АСК может рассматриваться у пациентов на двойной терапии.

*** Двойная терапия (НОАК + АСК/клопидогрел) может рассматриваться у пациентов очень высокого риска коронарных событий.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. *Europace*, 2013, 15(5): 625–651.

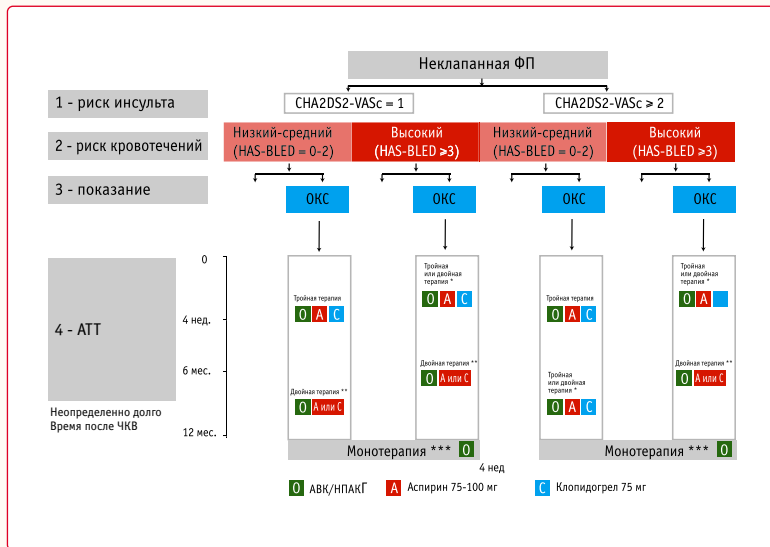
ИЛЛЮСТРАЦИЯ 15

ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФП

* Двойная терапия с НОАК + клопидогрел может рассматриваться у отдельных пациентов.

** АСК может рассматриваться у пациентов на двойной терапии.

*** Двойная терапия (НОАК + АСК/клопидогрел) может рассматриваться у пациентов очень высокого риска коронарных событий



Lip GY, Windecker S, Huber K. et al. *Eur Heart J*, 2014, 1, 35(45): 3155–3179.

Следует обратить внимание на дозу препарата, которая была существенно меньше дозы, используемой при ФП. У больных, недавно переживших ОКС, добавление ривароксабана к ДАТТ по сравнению с ДАТТ снижало ОР ССС/ИМ/ИИ на 16%, но при этом увеличивало ОР больших и внутричерепных кровотечений, но не фатальных. Кроме этого в группе тройной терапии по сравнению с ДАТТ снижалась частота определенного/вероятного тромбоза стента — ОР 0,61 95% ДИ (0,39–0,93), $p = 0,022$.

Следует особо подчеркнуть, что ДАТТ в этом исследовании состояла из аспирина и клопидогрела, новые ингибиторы P_2U_{12} рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и празугрел) в данной комбинации не изучены и не могут быть использованы. Результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 послужили основанием для одобрения ривароксабана в рекомендациях ЕОК по лечению ИМ от 2012 г. [ЕН], 2012, 33: 2569–2619] и рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2014 г. [ЕН doi:10.1093/eurheartj/ehu278]: «Назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза может быть рассмотрено у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел (Ib B)».

Иллюстрация 14 и 15. О возможности использования НПАКГ у больных с ФП в составе двойной и тройной анти тромботической терапии известно мало. Опубликован субанализ 6952 больных с ФП из исследования RELY, среди которых 5789 человек помимо антикоагулянта получали аспирин, 351 пациент — клопидогрел и 812 больных с ФП принимали антикоагулянт и ДАТТ, состоящую из аспирина и клопидогрела. Как показали результаты субанализа, сопутствующая терапия анти тромботическими препаратами увеличивала риск крупных кровотечений и не влияла на преимущества дабигатрана перед варфарином.

Тем не менее в связи со все более широким использованием НПАКГ вопрос об эффективности и безопасности НПАКГ в составе двойной и тройной анти тромботической терапии имеет большое практическое значение. За последние два года группами экспертов ЕОК опубликованы две рекомендации по данной проблеме, которые основаны в основном на мнении экспертов и результатах небольших исследований, анализах подгрупп крупных исследований, мета-анализах:

○ Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15(5): 625–651.

○ Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014, 1, 35(45): 3155–3179.

Основные положения этих рекомендаций отражены в *иллюстрациях 14 и 15*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть основные положения, сформулированные экспертами:

- 1) длительность тройной АТТ должна быть как можно более короткой;
- 2) длительность тройной АТТ определяется множеством факторов: острое или плановое ЧКВ, риском кровотечения (HAS-BLED), типом

стента (отдавать предпочтение стентам с ЛП нового поколения и ГМС);

3) в составе тройной терапии следует использовать малые дозы аспирина (75–100 мг в день);

4) в качестве ингибитора P_2Y_{12} рецепторов использовать только клопидогрел вместо менее безопасных тикагрелора и празугрела;

5) эксперты сочли возможным использовать любой пероральный антикоагулянт в составе тройной терапии, а в случае использования АВК целевое МНО должно быть в диапазоне 2,0–2,5; а показатель TTR, характеризующий процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон за период наблюдения, должен быть не менее 70%;

6) целесообразно использовать голометаллические стенты (ГМС) для сокращения длительности тройной АТТ, при этом остается неясным, должна ли быть длительность двойной

антитромбоцитарной терапии при установке ГМС короче, чем при использовании стентов с лекарственным покрытием (ЛПС) нового поколения. Новые исследования по раннему прекращению двойной АТТ не показывают различий между ГМС и ЛПС нового поколения;

7) использовать радиальный доступ для снижения риска кровотечений из места пункции артерии.

Упомянутые рекомендации созданы для помощи практическому врачу в принятии решения в сложных клинических ситуациях, тем не менее следует помнить, что НПАКГ у больных с ФП в сочетании с острыми коронарными синдромами и чрескожными коронарными вмешательствами пока не изучены в специально спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях.



АДЕКВАТНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.И. Баранова^{1, 2}, А.В. Соболева^{1, 2}, Р.С. Азнаурян Р.С.¹, В.А. Ионин¹,
Е.А. Чубенко^{1, 2}, А.А. Кацап¹, Д.И. Яцук^{1, 2}

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, новые прямые оральные антикоагулянты, антикоагулянтная терапия

Цель. Оценить риск инсульта и характер антитромботической терапии на амбулаторном и стационарном этапах лечения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. **Материал и методы.** Проведен анализ 576 историй болезни пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение в 2013 г. Изучены факторы риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA2DS2-VASc и оценена антитромботическая терапия. **Результаты.** Фибрилляция предсердий диагностирована у 26,3% больных. Неклапанная фибрилляция предсердий выявлена у 82,2% из них. По шкале CHA2DS2-VASc 2 и более баллов имели 111 (88,8%) пациентов, 1 балл — 13 (10,4%) больных и 0 баллов имел лишь 1 больной. Среднее количество баллов по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердий $3,9 \pm 1,0$. Только 40% больных с неклапанной фибрилляцией предсердий получали антикоагулянты на догоспитальном этапе. Антиагреганты получали 38,4% больных и 21,6% пациентов не получали антитромботическую терапию. Лишь 26,8% из пациентов, принимавших варфарин, при госпитализации имели целевое значение МНО. Терапия антикоагулянтами в клинике была назначена 93 больным (74,4%). **Выводы.** Большинство пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в клинику кардиологии, имеют высокий риск развития инсульта и системной эмболии, но не получают адекватную антитромботическую терапию.

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга.

² ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии.

Фибрилляция предсердий — наиболее часто встречающееся нарушение сердечного ритма. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время наблюдается «эпидемия» фибрилляции предсердий — данная аритмия регистрируется у 33,5 млн человек, что составляет 0,5% населения. Частота фибрилляции предсердий (ФП) за последние 20 лет увеличилась

среди мужчин на 28%, среди женщин — на 36%. Смертность среди больных с ФП выросла в 2 раза, а утрата трудоспособности — на 18% [1]. Фибрилляция предсердий в 5,6 раза увеличивает риск развития инсульта [2]. Большинство инсультов у больных с данным видом аритмии — кардиоэмболические (ишемические).

Риск развития инсульта и системных эмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий выше среди лиц пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, заболеваниями атеросклеротического генеза и перенесших инсульт. В настоящее время вероятность развития инсульта при неклапанной ФП следует оценивать с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) [3, 4].

Максимальное количество баллов, которое может быть у больного с ФП, — 9. Чем больше количество баллов у пациента, тем выше риск развития инсульта. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [3] и Российского кардиологического общества [4], пациентам с ФП, имеющим по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 и более баллов, показана терапия оральными антикоагулянтами (класс ре-

комендаций I). Если у пациента 1 балл, терапию оральными антикоагулянтами следует рассмотреть (класс рекомендаций IIa). Пациентам с 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc терапия антикоагулянтами не показана, так как они имеют низкий риск развития инсульта [4]. Антиагреганты при ФП значительно менее эффективны, чем антикоагулянты, поэтому их применение ограничивается использованием лишь у тех пациентов с ФП, которые не могут по каким-либо причинам принимать антикоагулянты или используются в сочетании с антикоагулянтами ограниченный период времени после острого коронарного синдрома и чрескожного вмешательства на коронарных артериях у больных с ФП.

Какова же ситуация с назначением антикоагулянтов при неклапанной ФП в настоящее время?

Наблюдательное исследование, проводившееся в Европе в 2013 г., — EORP-AF (Euro-Observational Research Program-AF) среди 3119 больных с фибрилляцией предсердий показало, что 80% больных с ФП получают антикоагулянты, в том числе 72,2% — антагонисты витамина К и 7,7% пациентов с ФП получают но-

ТАБЛИЦА 1. Шкала риска развития инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий CHA₂DS₂-VASc

Признаки	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность или фракция выброса левого желудочка <40%	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст >75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболии	2
Сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65—74 года	1
Женский пол	1

вые прямые оральные антикоагулянты (НПО-АК) [1].

Согласно данным Европейского регистра больных с фибрилляцией предсердий (PREFER in AF) в 2012–2013 гг. в Европе большинство пациентов с данной аритмией — 93,5% получали антитромботическую терапию, причем антиагреганты в качестве монотерапии получали лишь 11,2% больных, а антикоагулянты или сочетание антикоагулянтов с антиагрегантами — 82,3% пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [5]. Анализ антитромботической терапии у пациентов с высоким риском инсульта и системной эмболии показал, что чем большее число факторов риска тромботических осложнений фибрилляции предсердий у пациентов, тем чаще им назначается терапия антикоагулянтами. Так, все больные с максимальным количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, имевшие 9 баллов, получали терапию антикоагулянтами, и среди этих пациентов не было больных, не получавших никакой антитромботической терапии или получавших только антиагреганты [5].

Вместе с тем результаты Европейского регистра свидетельствуют о том, что врачи в Европе далеко не всегда придерживаются рекомендаций Европейского кардиологического общества и нередко назначают антикоагулянты при неклапанной фибрилляции предсердий без должных показаний. Так, 62% больных, не имеющих по шкале CHA₂DS₂-VASc ни одного фактора риска инсульта и системной эмболии, т. е. имеющих 0 баллов, были назначены антикоагулянты, которые им были не показаны [5].

Данные Европейского регистра в очередной раз подтверждают тот факт, что терапия антагонистами витамина К, в частности варфарином, в большинстве случаев не позволяет обеспечить стабильное целевое МНО, а следовательно, эффективную профилактику тромботических осложнений. Среди 1891 боль-

ного, получавшего варфарин, лишь 39% имели стабильное целевое МНО. Вместе с тем терапия новыми прямыми оральными антикоагулянтами назначалась небольшой доле пациентов — лишь 6,1% больных получали эти препараты [5].

Ситуация в России с применением антитромботической терапии при фибрилляции предсердий менее изучена. В 2013 г. опубликованы данные Регистра кардиоваскулярных заболеваний в регионе РФ (РЕКВАЗА) [6]. Из 1000 пациентов с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, обратившихся в случайно выбранную поликлинику г. Рязани в марте—мае 2012 года, фибрилляция предсердий выявлена у 13,7% больных. 10,2% больных, имевших фибрилляцию предсердий, перенесли инсульт. Вместе с тем лишь 4,4% больных с фибрилляцией предсердий получали антагонист витамина К варфарин и ни один больной не получал новый прямой оральные антикоагулянт [6]. Отражают ли данные регистра, полученные в г. Рязани, ситуацию в других регионах России?

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: оценить риск развития инсульта и системных эмболий, а также оценить адекватность антитромботической терапии на амбулаторном и стационарном этапах лечения у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологическое отделение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили 576 историй болезни пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение кафед-

ры терапии факультетской Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Минздрава России в 2013 г. Детально проанализированы истории болезни 125 пациентов с неклапанной ФП. Ретроспективно учтены факторы риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc и оценена антитромботическая терапия, которую пациенты получали на догоспитальном этапе лечения, и антитромботическая терапия, проводившаяся в клинике и рекомендованная пациентам с ФП для последующего применения на амбулаторном этапе лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фибрилляция предсердий у госпитализированных больных. Фибрилляция предсердий диагностирована у 152 пациентов (26,3%) из 576 больных, госпитализированных в кардиологическое отделение. При этом у 27 больных (17,8%) выявлена ФП клапанной этиологии и они не были включены в дальнейший анализ. В течение 2013 г. в отделение кардиологии поступили 125 больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, т. е. 82,2% от общего числа больных с ФП. Среди этих пациентов было 64 мужчины и 61 женщина, средний возраст больных — 68 ± 2 года.

Риск инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Результаты анализа факторов риска инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП следующие: 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc имел 1 пациент (0,8%), 1 балл — 13 больных (10,4%), 2 балла — 16 больных (12,8%), 3 балла — 19 пациентов (15,2%), 4 балла — 24 пациента (19,2%), 5 баллов — 30 больных (24,0%), 6 баллов — 10 больных (8,0%), 7 баллов — 8 больных (6,4%), 8 бал-

лов — 3 пациента (2,4%) и 9 баллов — 1 больной (0,8%).

Следовательно, лишь 1 больному, имевшему 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, т. е. низкий риск развития инсульта, терапия антикоагулянтами не была показана. 13 (10,4%) пациентов имели 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, и у них терапия антикоагулянтами должна была обсуждаться, если этот единственный балл не обусловлен женским полом, а таких пациенток среди 13 больных было лишь 3.

В среднем 1 пациент с неклапанной формой ФП имел риск развития инсульта и системных эмболий, равный $3,9 \pm 1,0$ балла по шкале CHA₂DS₂-VASc. 88,8% больных имели 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, следовательно, риск инсульта и системных эмболий у них был высоким и им абсолютно показана была терапия антикоагулянтами независимо от вида ФП.

Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе. Только 40% больных получали антикоагулянты на догоспитальном этапе, в том числе 30,4% варфарин, 3,2% принимали варфарин в сочетании с антиагрегантами и 6,4% пациентов принимали НПОАК. Значительная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты — 38,4%. Представляет особое значение тот факт, что из 27 (21,6%) пациентов, не получавших антитромботическую терапию, 21 больной (16,8% от общего числа больных с ФП) имели 2 и более факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc — т. е. несомненные показания для лечения антикоагулянтами. Среди этих пациентов 7 больных имели 5 баллов, 1 больной — 6 баллов и 4 пациента — 7 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Следует подчеркнуть, что среди пациентов, получавших антикоагулянты, лишь 26,8% при поступлении в клинику имели целевое значе-

ние МНО (от 2,0 до 3,0). Остальные 73,2% пациентов не имели целевого значения этого показателя, причем большинство больных имели МНО значительно ниже 2,0 и, безусловно, их нельзя отнести к категории получавших эффективную терапию по профилактике инсульта и системных эмболий.

Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в кардиологическом отделении. В кардиологическом отделении больному с неклапанной ФП, не имевшему факторов риска инсульта, а также 3 пациенткам, у которых женский пол был единственным фактором риска, антитромботическая терапия не назначалась.

Терапия антикоагулянтами была назначена 93 (74,4%) больным, в том числе монотерапию варфарином получали 57 (45,6%) пациентов, сочетание варфарина с антиагрегантами — 9 больных (7,2%) и 27 (21,6%) пациентам была назначена терапия НПОАК. Большинство этих больных получали дабигатрана этексилат в дозе 150 мг или 110 мг 2 раза в день, значительно реже им назначался ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в день. Из этих 27 пациентов 2 после острого коронарного синдрома и ангиопластики получали комбинированную терапию — НПОАК в сочетании с антиагрегантами. Среди больных, получавших варфарин, целевое МНО (от 2,0 до 3,0) на момент выписки из стационара имели только 48,5% пациентов.

По-прежнему довольно существенная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты — 25 пациентов (20%). В это число вошли 3 пациента, имевшие 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также 22 (17,6%) больных с 2 и более факторов риска инсульта. Анализ причин неназначения этим пациентам антикоагулянтов показал следующее: подавляющее большинство этих пациентов категорически отказались от терапии варфарином в связи с невозможностью регулярно посе-

щать поликлинику и контролировать МНО, а также отказались принимать НПОАК, не требующие контроля лабораторных показателей, в связи с финансовыми трудностями по приобретению этих препаратов (сравнительно высокая стоимость). У 2 больных в анамнезе были указания на непереносимость варфарина и других антагонистов витамина К (аллергические реакции). Таким пациентам были назначены антиагреганты, причем 6 из них получали комбинированную терапию (клопидогрел и аспирин или тикагрелор и аспирин) после острого коронарного синдрома и ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

Кровотечения на фоне антитромботической терапии в стационаре и их профилактика. Переносимость антитромботической терапии в течение сравнительно краткосрочного пребывания в стационаре была хорошей. Кровотечений, представляющих угрозу для жизни пациентов, не было. У двух больных на фоне лечения возникли кишечные кровотечения: у одной больной на фоне лечения варфарином и у второго пациента — на фоне применения двойной антиагрегантной терапии, проводившейся после острого коронарного синдрома. В обоих случаях причиной кишечного кровотечения был ранее не диагностированный рак толстой кишки.

Желудочных кровотечений на фоне антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий за время пребывания больных в клинике не было. В какой-то степени это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, при назначении антитромботической терапии учитывался риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Больным с артериальной гипертензией до начала терапии антикоагулянтами назначались антигипертензивные препараты и только после снижения систолического АД до уровня менее 160 мм рт. ст. начиналась антитромботическая

терапия. Больным, имевшим показания для лечения антикоагулянтами, но получавшим на амбулаторном этапе терапию антиагрегантами, терапия аспирином отменялась, а после этого назначались антикоагулянты (варфарин или НПОАК). Во-вторых, при наличии лабораторных признаков анемии (особенно железодефицитной) больным проводилось эндоскопическое обследование — фиброэзофагогастродуоденоскопия для установления возможной причины хронической кровопотери. Нередко при этом выявлялись эрозивный гастрит, эзофагит и язва желудка. Больным с ФП и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений оправдано сочетанное назначение антикоагулянтов и ингибиторов протонной помпы, так как нередко это пациенты пожилого возраста, а лечение антикоагулянтами планируется проводить длительное время.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неклапанная фибрилляция предсердий часто — в 21,7% случаев — наблюдалась у больных, госпитализированных в кардиологическое отделение. Большинство этих пациентов — 88,8% — имели высокий риск развития инсульта или системной эмболии, так как по шкале CHA₂DS₂-VASc они имели 2 и более баллов, а среднее количество баллов по этой шкале у обследованных нами пациентов — 3,9. Эти данные сопоставимы с Европейским регистром больных с фибрилляцией предсердий (PREFER in AF), в который были включены пациенты со средним числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc — 3,4 [5].

В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных с фибрилляцией предсердий пациенты высокого риска инсульта и системных эмболий, имеющие 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, должны получать терапию антикоагулянта-

ми. По данным Европейского регистра больных с фибрилляцией предсердий (PREFER in AF), 82,3% больных с ФП получают антикоагулянты. По нашим данным, на амбулаторном этапе лишь 40% пациентов с неклапанной ФП получали антикоагулянты. То есть лишь половина больных, которым показаны антикоагулянты, получали данную терапию и получали ее в 2 раза реже, чем в Европе. Вместе с тем частота назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе в Санкт-Петербурге значительно выше, чем в г. Рязани. По данным Регистра кардиоваскулярных заболеваний в регионе РФ (РЕКВАЗА), лишь 4,4% больных в этом регионе получали варфарин [6]. Безусловно, данное исследование не подразумевает получение объективной информации о терапии больных с ФП на амбулаторном этапе в Санкт-Петербурге в целом, но, по нашему мнению, может в какой-то мере дать представление о ситуации с лечением этих больных на амбулаторном этапе.

По нашим данным, 60,0% больных с неклапанной ФП не получали адекватную анти тромботическую терапию, из них 38,4% больных получали лишь антиагреганты, а 21,6% пациентов не получали никакой терапии для предупреждения инсульта. По данным Европейского регистра, число таких больных в Европе значительно меньше — 17,3%.

Сходные данные получены в нашем исследовании и в Европейском регистре — среди больных с ФП, получавших антагонист витамина К варфарин, лишь 39% в Европе имели стабильное целевое МНО [5], а в нашем исследовании — 27% на догоспитальном этапе и 49% после подбора терапии варфарином в стационаре. Сложности при лечении варфарином больных ФП хорошо известны, к ним относятся: отсутствие стабильного поддержания адекватного уровня гипокоагуляции, не-

обходимость регулярного контроля эффективности терапии, длительный период полувыведения. Последний факт затрудняет лечение больных при развитии кровотечения или при необходимости экстренного хирургического вмешательства.

В последние годы в арсенале клиницистов появилось несколько новых прямых оральных антикоагулянтов, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с «эталонным» до последнего времени антикоагулянтом варфарином. Среди этих преимуществ: стабильный эффект, отсутствие необходимости проведения регулярного лабораторного контроля эффекта препарата, короткий период наступления эффекта и полувыведения из организма, что обеспечивает его быстрое выведение из организма в экстренных случаях [7]. Эффективность и безопасность НПОАК доказана в клинических исследованиях RELY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI.

Безусловно, представляют интерес данные мета-анализа, проведенного С.Т. Ruff с соавт. (2013), по сопоставлению новых прямых оральных антикоагулянтов (НПОАК) и варфарина [8]. В этот анализ включены данные, полученные при лечении 42 411 пациентов НПОАК и 29 272 больных — варфарином. Результаты сопоставления свидетельствуют о том, что НПОАК на 19% более эффективны, чем варфарин, предупреждают инсульт и системные эмболии; на фоне НПОАК на 51% реже, чем на фоне варфарина, возникают геморрагические инсульты, а ишемические инсульты — не чаще, чем на фоне лечения варфарином [8]. Исключение — препарат дабигатрана этаксилат (Прадакса) в дозе 150 мг 2 раза в день — этот препарат более эффективно, чем варфарин, предупреждает развитие не только геморрагических, но и ишемических инсультов.

Новые прямые оральные антикоагулянты не только эффективны, но и безопасны, на фоне их применения на 52% реже возникают внутричерепные кровоизлияния. Однако в целом на фоне использования НПОАК несколько чаще возникают желудочно-кишечные кровотечения, чем на фоне терапии варфарином [8].

В нашем исследовании после госпитализации в кардиологическое отделение была проведена оценка риска развития инсульта и, учитывая результаты этих данных, антитромботическая терапия большинству пациентов с неклапанной ФП была изменена. Терапия антикоагулянтами назначена 74,4% больных с неклапанной ФП, причем 52,8% больных получали терапию варфарином. Учитывая преимущества НПОАК по сравнению с варфарином, всем больным с неклапанной ФП, которые ранее не получали антикоагулянты, а также больным, не имевшим стабильного целевого МНО, и пациентам, испытывавшим затруднения с регулярным лабораторным контролем эффекта варфарина, было предложено начать длительную терапию НПОАК. Однако в связи со сравнительно высокой стоимостью этих препаратов лишь 21,6% больных согласились получать НПОАК.

Переносимость антитромботической терапии за короткий период пребывания в клинике больных с неклапанной фибрилляцией предсердий была хорошей. Кишечные кровотечения возникли у двух пациентов вследствие ранее не диагностированного рака толстой кишки. Тщательное обследование больных перед назначением антитромботической терапии (клинический анализ крови, биохимический анализ крови), оценка риска кровотечения по шкале HAS-BLED и воздействие на потенциально регулируемые факторы риска позволяют свести к минимуму риск кровотечений. Исключение алкоголя,

при возможности сочетание нестероидных противовоспалительных или антиагрегантных препаратов с антикоагулянтами, проведение предварительной фиброэзофагогастродуоденоскопии и назначение ингибиторов протонной помпы позволяют значительно снизить риск развития кровотечений на фоне антитромботической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий относятся к категории высокого риска развития инсульта и системной эмболии. Нередко эти больные не получают адекватную антитромботическую терапию.



ИСТОЧНИКИ

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, 25, 129(8): 837–847. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8): 983–988.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2719–2747.
4. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ 2012. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4(102): приложение 3.
5. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 Guidelines on atrial fibrillation. Primary results of the prevention of the thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014, 16(1): 6–14.
6. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9 (1): 4–14.
7. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2094–2106.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955–962.

КАРДИОВЕРСИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РИВАРОКСАБАНА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

И.С. Явелов

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

В последнее время большое внимание уделяется применению новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) для профилактики тромбообразования у пациентов высокого риска. В настоящее время активно обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения зарегистрированных в России НОАК. В сентябре 2014 г. были представлены результаты исследования X-VERT, проведенного с ривароксабаном. Это первое проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование применения НОАК при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий. Согласно результатам исследования X-VERT, ривароксабан оказался эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К и может позволить быстро выполнять кардиоверсию у гемодинамически стабильных больных с пароксизмом неклапанной фибрилляции предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиоверсия, неклапанная фибрилляция предсердий, X-VERT, ривароксабан, профилактика тромбоза

Во второй половине 2014 г. судить о возможности кардиоверсии на фоне продолжающегося использования новых пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий можно было только на основании анализа подгрупп в крупных клинических исследованиях ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF, в которых при возникновении такой необходимости предписывалось сохранять прием того перорального антикоагулянта (нового или варфарина), к которому больной был первоначально рандомизирован [1–3]. При этом решение выполнять или не выполнять чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца (ЧПЭХОКГ) оставалось на усмотрение врача. Наиболее много-

численной подобная подгруппа оказалась в исследовании RE-LY (1983 процедуры у 1270 больных). В исследованиях ARISTOTLE и ROCKET-AF число кардиоверсии и больных, у которых она выполнялась, было существенно меньшим (743 кардиоверсий у 540 больных и 365 у 285 больных соответственно). В целом частота инсульта и артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, с одной стороны, и крупных кровотечений, с другой, после кардиоверсии была невысокой и на фоне каждого из новых пероральных антикоагулянта и варфарина существенно не различалась. Вместе с тем следует учитывать, что характер этих исследований не предполагал изучения эффективности новых перо-

ральных антикоагулянтов при кардиоверсии, а приведенные данные были получены при ретроспективном анализе. Их результаты не позволяют судить о тактике применения новых пероральных антикоагулянтов перед кардиоверсией у больных, которые не получают длительную антикоагулянтную терапию, хотя этот вопрос имеет важное практическое значение.

На основании этих фактов в 2012 г. рекомендации Европейского кардиологического общества включили дабигатрана этексилат в список антикоагулянтов, применение которых возможно при кардиоверсии (как электрической, так и фармакологической) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, когда длительность пароксизма составляет как минимум 48 ч или неизвестна, при условии, что препарат будет использоваться как минимум 3 нед. до и 4 нед. после процедуры (класс рекомендации I, степень доказанности B) [4, 5]. В обновленной версии рекомендаций Американской коллегии кардиологов и ассоциации сердца, опубликованной в 2014 г., у данной категории больных предусмотрена возможность использования любого из указанных новых пероральных антикоагулянтов (класс рекомендации IIa, степень доказанности C) [6]. Очевидно, что несовпадение точек зрения, изложенных в документах различных экспертных групп, связано с недостатком фактических данных и отсутствием на момент создания текста специально спланированных проспективных контролируемых клинических исследований новых пероральных антикоагулянтов при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий. Результаты первого такого исследования X-VERT с использованием ривароксабана были представлены в сентябре 2014 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Проспективное многоцентровое (141 лечебное учреждение в 17 странах) рандомизи-

рованное открытое исследование X-VERT включало 1 504 больных с пароксизмом неклапанной фибрилляции предсердий и относилось к фазе клинических испытаний IIIb [7, 8].

Критерии включения и основные критерии невключения в исследование X-VERT представлены в *таблице 1*. Неклапанной считали фибрилляцию предсердий у больных без гемодинамически значимого митрального стеноза и протезов клапанов сердца.

Подходящие больные с длительностью пароксизма более 48 ч или если она была неизвестна, рандомизировались к приему ривароксабана или использованию антагонистов витамина К в соотношении 2 : 1 с учетом выбранного подхода к ведению больного. Ривароксабан применялся в дозе 20 мг 1 раз в сутки; у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин дозу следовало уменьшить до 15 мг 1 раз в сутки. Если больной раньше получал антагонист витамина К, прием ривароксабана предписывалось начать при значениях МНО $\leq 3,0$. Если до рандомизации использовалось подкожное введение антикоагулянта или применялся другой новый пероральный антикоагулянт, их следовало отменить и дать первую дозу ривароксабана в пределах 2 ч до планируемой инъекции или приема внутрь очередной дозы отмененного препарата. В дальнейшем ривароксабан было необходимо принимать ежедневно в одно и то же время вместе с пищей.

При использовании антагониста витамина К целевые значения МНО составляли 2,0–3,0. В начале подбора дозы для быстрого создания желаемого уровня антикоагуляции перед кардиоверсией при соответствующем решении врача разрешалось парентеральное введение антикоагулянта, пока не будет достигнуто целевого МНО.

Если не было уверенности, что после начала пароксизма фибрилляции предсердий как минимум в ближайшие 3 нед. поддерживался до-

ТАБЛИЦА 1. Критерии включения и основные критерии невключения и исследование X-VERT

Критерии включения	Основные критерии невключения
<ul style="list-style-type: none"> — Возраст 18 лет и старше — Гемодинамически стабильная неклапанная фибрилляция предсердий длительностью более 48 ч или неизвестной длительности — Планируемая электрическая или фармакологическая кардиоверсия — Сексуально активные женщины детородного возраста и мужчины, согласные использовать адекватную контрацепцию 	<ul style="list-style-type: none"> — Тяжелый инвалидизирующий инсульт (начиная с 4—5 баллов по шкале Ранкин) в предшествующие 3 мес., или любой инсульт в предшествующие 14 сут., или транзиторная ишемическая атака в предшествующие 3 сут. — Острая тромбоземболия или тромбоз в предшествующие 14 сут. — Инфаркт миокарда в предшествующие 14 сут. — Показания к антикоагулянтам помимо наличия фибрилляции предсердий — Известный тромб в левом предсердии или его ушке, миксома левого предсердия, известный тромб в левом желудочке или аорте — Гемодинамически значимый митральный стеноз или протез клапанов сердца — Хронический прием ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе выше 100 мг или двойная антиагрегантная терапия — Одновременный прием сильных ингибиторов изофермента цитохрома P450 3A4 или гликопротеина P — Клиренс креатинина ниже 30 мл/мин — Заболевание печени с коагулопатией, приводящей к клинически значимому риску кровотечений — Планируемые инвазивные процедуры с возможностью неконтролируемого кровотечения (крупная операция, катетеризация сердца) — Беременность, кормление грудью

статочный уровень антикоагуляции и не планировалось ЧПЭХОКГ, кардиоверсию следовало проводить после как минимум 3-недельного периода поддержания надлежащего уровня антикоагуляции (максимально — в течение 8 нед.). При использовании антагониста витамина К это означало сохранение значений МНО в диапазоне 2,0—3,0 как минимум 3 нед. подряд (без учета периода подбора дозы), для ривароксабана — обеспечение достаточной приверженности к лечению (прием как минимум 80% выданных таблеток в течение 3 нед. до планируемой кардиоверсии). После успешной кардиоверсии прием препаратов продолжали на протяжении еще 6 нед.

Если планировалось ЧПЭХОКГ или после начала пароксизма как минимум 3 нед. поддерживался стабильный уровень антикоагуляции, кардиоверсию разрешалось проводить через 1—5 сут. В группе ривароксабана кардиоверсия допускалась через 4 ч после приема

первой дозы препарата. Если выполнялось ЧПЭХОКГ, при котором выявляли тромб в левом предсердии, кардиоверсия не проводилась.

Через 6 нед. после кардиоверсии осуществлялся переход на «обычное» лечение и наблюдение продолжалось еще 30 дней. При решении перейти с ривароксабана на антагонист витамина К следовало, не прерывая приема ривароксабана, начать подбор дозы антагониста витамина К и отменить ривароксабан, когда МНО будет составлять $\geq 2,0$ перед приемом очередной дозы ривароксабана. МНО было желательно также проконтролировать через 24 ч, когда воздействие ривароксабана на этот показатель фактически прекратится. Другой предложенный подход предусматривал отмену ривароксабана и подбор дозы антагониста витамина К на фоне парентерального введения антикоагулянта, начатого в срок приема очередной дозы ривароксабана. Переходить с

антагониста витамина К на ривароксабан разрешалось при МНО $\leq 3,0$, на дабигатрана этексилат или аписабан — при МНО $\leq 2,0$.

Клинические события оценивал независимый комитет, не осведомленный о проводимом лечении. Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, была сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной эмболии не в сосуды центральной нервной системы, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой смерти. При этом наряду с анализом «по намерению лечить» использовался модифицированный подход, когда учитывались только больные, у которых не было выявлено тромба в левом предсердии. Последний считался приоритетным. Первичной конечной точкой, характеризующей безопасность, были крупные кровотечения по критериям Международного общества тромбоза и гемостаза.

В итоге первоначально раннюю кардиоверсию предпочли у 872 больных (ЧПЭХО было выполнено у 64,7% из них), отсроченную — у 632 (с частотой ЧПЭХО 10,1%). В половине случаев больные, ранее получавшие антагонист витамина К, после включения в исследование были переведены на ривароксабан; обратный переход потребовался у 5,2% рандомизированных в группу антагонистов витамина К. У подвергнутых кардиоверсии электрическая выполнена в 97,6% случаев, фармакологическая — у 2,4% больных соответственно.

Результаты исследования X-VERT представлены в *таблице 2*. Заметных различий по эффективности и безопасности применения ривароксабана и антагонистов витамина К не отмечалось как в исследовании в целом, в подгруппах с ранней и отсроченной кардиоверсией, так и у больных, получавших ранее антагонисты витамина К, и тех, кому антикоагулянты назначались впервые перед планируемой кар-

диоверсией. Существенных различий при заранее запланированном анализе других подгрупп также не найдено.

При проведении анализа «по намерению лечить» результат оказался аналогичным, однако общая частота неблагоприятных исходов была ниже, поскольку ни у кого из исключенных из анализа из-за выявления тромба в левом предсердии впоследствии не было тромбоэмболических осложнений.

При отсроченной кардиоверсии применение ривароксабана позволяло чаще уложиться в 3-недельный срок подготовки к процедуре, в то время как в группе варфарина процедуру во многих случаях приходилось откладывать из-за необходимости сначала подобрать дозу антагониста витамина К.

Различий по общей частоте побочных эффектов между группами ривароксабана и антагонистов витамина К не было.

ДОСТОИНСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Исследование X-VERT — первое законченное специально спланированное проспективное клиническое исследование нового перорального антикоагулянта при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий, выполненное на разнородной группе больных при использовании подходов, которые широко распространены в повседневной врачебной деятельности. При этом направленность эффекта в исследовании в целом и в подгруппах больных с ранней и отсроченной кардиоверсией была одинакова, что позволяет ожидать сходного воздействия при всех изученных подходах к использованию ривароксабана. Соответственно помимо подтверждения возможности проведения кардиоверсии через 3 нед. от начала приема нового перорального антикоагулянта впервые появились клинические данные в поддержку выполнения кардио-

ТАБЛИЦА 2. Результаты исследования X-VERT

Критерий	Антагонист витамина К	Ривароксабан	Относитель- ный риск	95% границы доверитель- ного интер- вала
<i>Все больные</i>				
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть*	5/492 (1,02%)	5/978 (0,51%)	0,50	0,15—1,73
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или смерть от любой причины*	6/492 (1,22%)	6/978 (0,61%)	0,50	0,16—1,55
Крупное кровотечение	4/499 (0,80%)	6/988 (0,61%)	0,76	0,21—2,67
Совокупное клиническое преимущество: сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферических (артериальных) эмболий инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и крупных кровотечений*	1,81%	1,06%	0,49	0,14—1,69
<i>Ранняя кардиоверсия</i>				
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть*	3/277 (1,08%)	4/567 (0,71%)		
Крупное кровотечение	3/284 (1,06%)	3/575 (0,52%)		
<i>Отсроченная кардиоверсия</i>				
Готовность к кардиоверсии (сутки)	Медиана 30	Медиана 22	p <0,001	
Не готовы к кардиоверсии через 3 недели	n = 95	n = 1	p <0,001	
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть*	2/215 (0,93%)	1/411 (0,24%)		
Крупное кровотечение	1/215 (0,47%)	3/413 (0,73%)		
* Оценка у больных без выявленного тромба в левом предсердии в срок от рандомизации до 2 дней после планового прекращения приема исследуемых препаратов (минимальный срок наблюдения — 42 дня после кардиоверсии) либо до окончания 30-дневного периода наблюдения при досрочном прекращении приема исследуемых препаратов.				

версии вскоре после приема первой дозы ривароксабана (согласно протоколу исследования X-VERT раннюю кардиоверсию можно было выполнять в срок от 4 ч до 5 сут. после приема первой дозы препарата). Очевидно, в ряде случаев (за исключением неотложной кардиоверсии) это может позволить отка-

заться от парентерального введения антикоагулянта, который ранее считался необходимым для быстрого создания терапевтического уровня антикоагуляции в крови перед кардиоверсией и его поддержания в последующем, пока не будет подобрана доза антагониста витамина К.



КСАРЕЛТО® (Международное непатентованное название: ривароксабан). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, исключенного преосаждения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ДТЭГ. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** – повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; исключено наличие активных компонентов. **Указаниями, предупреждающими кровотечения:** желудочно-кишечные кровотечения; кровотечения из состояния, связанного с повышенным риском большого кровотечения (например, инсульт или недавно перенесенный желудочно-кишечный язва, наличие микрохирургической операции в высоком риске кровотечения, недавнее травма головного или спинного мозга, операция на головном спинном мозге или глазах, интратрахеальное кровотечение, длительная или предоперационная терапия венгепаринами, агрегационными ингибиторами, аспирин, сода или пероральное средство головного или спинного мозга), сопутствующая терапия салицило-либо другим антикоагулянтами, ксарелто, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (ноксагепарин, далтепарин и др.), протромбинази терапией (брандидаринес и др.), пероральными антикоагулянтами (авапарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода к или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функциональности центрального венозного или артериального катетера; забросы из печени, протеинемия с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. **Возрастные и половые различия:** повышение риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (болезнь почек класса «3» или менее; креатинин клиренс <15 мл/мин); повышенный риск инсульта, непереносимость лактозы, глюкозо-6-фосфат дефицитоза. **Взаимодействие с другими препаратами:** с ОСТРОПОНОМ СТМО. – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при артериальной или гипертонической склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, тяжелой болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной тяжелой болезни желудка и 12-перстной кишки, тяжелой ревматоидной болезни, тяжелой или легкой болезни почек или ангина) – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (болезнь почек класса 40-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (болезнь почек класса 30-15 мл/мин) – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на функцию (например, ИВВ), антиагреганты или другие антитромботические средства: – у пациентов, получающих системное лечение: протромбинази препараты (например, аквилор густой (авапарин, метаназолол) или антитромбин кристаллы ВР1 (эпариме, ретомефарм) вследствие увеличения риска развития кровотечения. – Пациенты с почечной недостаточностью (болезнь почек класса 30-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациентам, получающим сопутствующее системное лечение: протромбинази препараты (например, аквилор густой или антитромбин кристаллы ВР1, после начала лечения долом повышается риск кровотечения) – контроль для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском кровотечения или массы кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к гемостатическому лечению. Гемостатическое лечение может проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением количества в моче или стуле, которые могут временно объяснять другими причинами. В некоторых случаях возникает anemia (развивается симптомом слабости, головокружения, боли в груди и стенокардии). Также часто отмечаются anemia, кровотечения и в том числе кровотечения в конечностях; кровотечения десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая рвотное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, кровь в моче); кровотечения из желудочно-кишечного тракта, рвотные, кровавые, диарея, рвота, геморроидальное кровотечение, кровотечения транслюмина, увеличение общего содержания железа (слабость, астения), кровотечения после проведенной процедуры (включая послеоперационную anemia и кровотечения из раны), избыток гематокрита при приеме, увеличение гематокрита, гематокрита, кровотечения на ретроградного, кровотечения (например и интравенного), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд. Включая наличие случаев геморроидального кровотечения, увеличение гематокрита, гематокрита. Регистрационный номер: RU-001057. Аспирантская версия инструкции от 29.08.2013. Производителем: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.



Подумайте о Ваших пациентах с фибрилляцией предсердий, подверженных кардиоверсии

Результаты специально запланированного клинического исследования X-VerT¹

X-VerT

- ◆ Ксарелто® – единственный новый ОАК, изученный в клиническом исследовании при кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий¹
- ◆ Ксарелто® – является эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина K¹
- ◆ Применение Ксарелто® позволяет сократить срок до эффективной кардиоверсии¹

ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
www.bayerpharma.ru



Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Из-за низкой частоты неблагоприятных исходов и сравнительно небольшого размера клинического испытания границы доверительного интервала для сравнительной эффективности и безопасности изучавшихся подходов оказались очень широкими. Очевидно, этот недостаток еще больше усугубляется, когда речь идет об анализе подгрупп. Тем не менее ряд обстоятельств усиливает значение результатов исследования X-VERT: **1)** во всех случаях отмечалась тенденция к преимуществу ривароксабана по эффективности и безопасности; **2)** частота тромбоемболических осложнений и крупных кровотечений на ривароксабана соответствует отмеченной в других исследованиях с использованием антагонистов витамина К; **3)** риск неблагоприятных событий на ривароксабана был намного ниже, чем отмеченный ранее при отсутствии профилактики; **4)** по сравнению с ан-

тагонистами витамина К применение ривароксабана при отсроченной кардиоверсии позволяло чаще обеспечить готовность к кардиоверсии через 3 нед. от начала приема препарата, не удлинняя его на период подбора дозы.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Авторы публикации результатов исследования X-VERT пришли к заключению, что ривароксабан оказался эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К и может позволить быстро выполнять кардиоверсию у гемодинамически стабильных больных с пароксизмом неклапанной фибрилляции предсердий. Очевидно, его результат стоит рассматривать как возможное основание для внесения дополнений в существующие клинические рекомендации.



ИСТОЧНИКИ

1. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circulation*, 2011, 123: 131–136.
2. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y et al., for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes Following Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *JACC*, 2013, 61: 1998–2006.
3. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *JACC*, 2014, 63: 1082–1087.
4. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369–2429.
5. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012, 33, 2719–2747.
6. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *JACC*, 2014, 64: e1–e76.
7. Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL et al. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J*, 2014, 167: 646–52.
8. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al., on behalf of the X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3346–3355.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДАБИГАТРАНА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ MEDICARE)

Н.М. Воробьева, Е.П. Панченко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

В обзорной статье рассмотрены результаты наблюдательного когортного исследования Medicare, целью которого являлось получение дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у более чем 130 тыс. пожилых (старше 65 лет) больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare (США). Полученные результаты совпадают с данными, полученными ранее в исследованиях RE-LY и RELY-ABLE, и свидетельствуют о большей эффективности дабигатрана в отношении снижения риска инсульта, внутрисердечного кровоизлияния и смерти в сравнении с варфарином. Вместе с тем терапия дабигатраном чуть менее безопасна, чем лечение варфарином, и ассоциируется с увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, дабигатран

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее часто встречающимся нарушениям сердечного ритма и ассоциируется с увеличением риска развития тромбэмболических осложнений, самым грозным среди которых считается кардиоэмболический инсульт. Около $\frac{1}{3}$ госпитализаций больных в связи с нарушениями ритма сердца обусловлены именно ФП. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2% [1–2]. Эксперты предполагают, что в ближайшие 50 лет этот показатель увеличится. Заболеваемость ФП зависит от возраста и составляет менее 0,5% у лиц в возрасте 40–50 лет, а у 80-летних возрастает до 5–15% [1–5]. Риск развития ФП на протяжении жизни у лиц старше 40 лет составляет около 25% [6].

С целью профилактики кардиоэмболического инсульта и системных эмболий при ФП без поражения клапанного аппарата сердца традиционно используют пероральные антикоагулянты, препаратами выбора среди которых до недавнего времени являлись антагонисты витамина К, в частности варфарин. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что у данной категории пациентов терапия варфарином снижает риск кардиоэмболического инсульта на 40–80% и смертности приблизительно на 30%, но при этом удваивает риск внутрисердечного кровоизлияния и на $\frac{2}{3}$ увеличивает риск внечерепного кровотечения [7–9]. При несомненной эффективности терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей. К ним относится необходимость подбора

индивидуальной дозы, «узкое» терапевтическое окно, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия, потребность в регулярном лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции, а также риск серьезных кровотечений, составляющий 1—3% в год. Отдельной проблемой при лечении варфарином является поддержание значений международного нормализованного отношения (МНО) в пределах целевых значений (2,0—3,0). По данным метаанализа [10], у больных ФП, получавших варфарин, значения МНО находились в терапевтическом диапазоне 61% времени. При этом значения МНО менее 2,0 были ассоциированы с 5-кратным увеличением риска инсульта, а значения МНО более 3,0 — с 3-кратным увеличением риска кровотечений. Указанные особенности несколько ограничивают рутинное использование варфарина и стимулируют исследователей и фармацевтические компании к поиску новых антикоагулянтов, лишенных данных недостатков. Одним из новых пероральных антикоагулянтов, появившихся на фармацевтическом рынке в последние годы, является прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат.

Дабигатрана этексилат (далее — дабигатран) представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12—17 ч и выводится из организма почками [11]. В отличие от варфарина дабигатран назначают в фиксированных дозах без лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции, что более удобно и менее обременительно и для врачей, и для пациентов.

Впервые возможности использования дабигатрана для профилактики кардиоэмболического

инсульта у больных ФП были оценены в рандомизированном исследовании RE-LY [12], в котором у 18 113 больных ФП с высоким риском инсульта сравнили две фиксированные дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), назначаемые слепым методом, с индивидуально подобранными дозами варфарина, который назначали открыто. Медиана продолжительности лечения составила 2 года.

Результаты RE-LY свидетельствовали о том, что обе дозы дабигатрана были не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин [относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53—0,82; $p < 0,001$], а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74—1,11; $p = 0,34$). Ежегодная частота больших кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% — в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,8; 95% ДИ 0,69—0,93; $p = 0,003$) и 3,11% — в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81—1,07; $p = 0,31$). Кроме того, обе дозы дабигатрана значительно снижали риск геморрагического инсульта. Однако, несмотря на более низкий риск геморрагических осложнений в целом, по сравнению с варфарином у принимавших дабигатран чаще возникали желудочно-кишечные кровотечения, а также диспепсические расстройства. Вероятной причиной данных осложнений может быть наличие в составе капсул с дабигатраном винной кислоты, которую добавляют для улучшения всасывания дабигатрана на фоне низкого pH желудка.

В дальнейшем было организовано исследование RELY-ABLE [13], ставшее продолжением RELY, целью которого являлось получение дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у больных ФП при длительном (свыше 4 лет) применении. В исследовании RELY-ABLE приняли участие 5 851 человек, рандомизированных к приему дабигатрана

в RE-LY. В отличие от RE-LY в этой работе сравнили между собой две дозы дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день), а пациентов, принимавших варфарин в RE-LY, в RELY-ABLE не включали. Средняя продолжительность приема дабигатрана в RELY-ABLE была 2,3 года, а суммарная длительность терапии дабигатраном в RELY и RELY-ABLE составила 4,3 года (максимально 5,5 года).

В целом результаты RELY-ABLE оказались вполне сопоставимы с таковыми в исследовании RE-LY. Эффективность обеих доз дабигатрана в отношении профилактики кардиоэмболического инсульта и системных эмболий, а также других неблагоприятных событий (любой инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистая смертность) была примерно одинаковой. Доза дабигатрана 150 мг не обнаружила значимых преимуществ перед дозой 110 мг в отношении профилактики неблагоприятных исходов, но ассоциировалась с более высоким риском больших кровотечений (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53).

По результатам исследований RE-LY и RELY-ABLE дабигатран зарекомендовал себя как весьма эффективный и достаточно безопасный пероральный антикоагулянт при ФП. Между тем профиль безопасности дабигатрана в рутинной клинической практике может существенно отличаться от такового в хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследованиях. Кроме того, ФП значительно чаще возникает у лиц пожилого возраста, а эффективность и безопасность дабигатрана у данной категории больных ФП изучены недостаточно. Для уточнения профиля безопасности дабигатрана у пожилых больных с неклапанной ФП в США было выполнено крупное наблюдательное когортное исследование Medicare [14], результаты которого опубликованы в 2014 г. В нем участвовали пациенты с ФП в возрасте 65 лет и старше, имеющие право на

получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare.

В исследовании участвовали как стационарные, так и амбулаторные пациенты с фибрилляцией или трепетанием предсердий, которым в период с 19 октября 2010 г. (дата одобрения дабигатрана в США) по 31 декабря 2012 г. (дата окончания исследования) был назначен варфарин или дабигатран. Критериями исключения из исследования являлись: 1) регистрация в программе оказания бесплатной медицинской помощи менее чем за 6 мес. до включения в Medicare; 2) возраст моложе 65 лет; 3) предшествующее лечение ривароксабаном или аписксабаном; 4) пребывание больного на реабилитации в санатории или в хосписе на момент назначения антикоагулянта; 5) пациенты, находящиеся на гемодиализе или являющиеся реципиентами донорской почки; 6) протезирование сердечных клапанов; 7) тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии или эндопротезирование крупного сустава в течение предшествующих 6 мес.

Данные о хронических заболеваниях, сердечно-сосудистых факторах риска и факторах риска кровотечений были получены для каждого пациента. Учитывали сопутствующую терапию сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, а также прием препаратов, потенциально взаимодействующих с варфарином и дабигатраном и способных повлиять на их фармакокинетику. По мере возможности рассчитывали риск инсульта по шкале CHADS₂ [15] и риск кровотечений по шкале HAS-BLED [16–17] (для пациентов, леченных варфарином).

Первичными конечными точками были ишемический инсульт, большое кровотечение (особое внимание уделяли внутричерепным и желудочно-кишечным кровотечениям) и острый инфаркт миокарда. Вторичными конечными точками считали все эпизоды кровотечений, потребовавшие госпитализации, и смерть от любых

причин. К большим кровотечениям относили фатальное, кровотечение с потребностью в гемотрансфузии или с локализацией в критической зоне (внутричерепное, в спинной мозг, внутрисуставное, внутриглазное, перикардальное, ретроперитонеальное или внутримышечное с синдромом сдавления) [12].

В общей сложности 67 494 пациента, получавших дабигатран, и 273 920 больных, леченных варфарином, имели право на включение в исследование. Среди этих больных для участия в исследовании было отобрано по 67 207 человек из каждой группы. Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

За период наблюдения зарегистрировали 2 715 первичных конечных точек, в т. ч. 475 ишемических инсультов, 1 628 случаев больших кровотечений и 612 инфарктов миокарда. По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутричерепного кровоизлияния на 66% и смерти на 14%, но сопровождалась увеличением риска больших желудочно-кишечных кровотечений на 28% (табл. 2). По уровню риска инфаркта миокарда и всех кровотечений, потребовавших госпитализации, различий между группами дабигатрана и варфарина обнаружено не было.

Анализ подгрупп, стратифицированных по возрасту и полу, показал, что в сравнении с варфарином риск больших желудочно-кишечных кровотечений в группе дабигатрана был выше у женщин старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет (табл. 3). У женщин моложе 75 лет и у мужчин моложе 85 лет риск желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим для обоих антикоагулянтов. Различий по уровню риска развития ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлияния между подгруппами не было.

В исследовании Medicare использовали две дозы дабигатрана — 75 и 150 мг. Важно отме-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика больных с ФП в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

Характеристики	Дабигатран (%) n = 67 207	Варфарин (%) n = 67 207
Возрастная группа, годы:		
65—74	42	41
75—84	43	43
≥ 85	16	16
Женский пол	51	52
Этническая принадлежность:		
Европеоидная раса	92	92
Негроидная раса	3	3
Другая	5	5
Сахарный диабет	33	34
Гиперхолестеринемия	74	74
Артериальная гипертония	87	87
Почечная недостаточность:		
Острая	5	5
Хроническая	13	13
Ожирение	11	11
Язвенная болезнь	< 1	< 1
Курение	16	16
Шкала CHADS ₂ , баллы:		
0—1	28	28
2	40	40
3	21	21
≥ 4	10	11
Шкала HAS-BLED, баллы:		
1	9	9
2	50	50
3	32	32
≥ 4	9	9
Острый инфаркт миокарда:		
В предшествующие 1—30 дней	1	1
В предшествующие 31—183 дня	1	1
Коронарная реваскуляризация	16	16
Сердечная недостаточность:		
У госпитализированных больных	4	4
У амбулаторных больных	14	14
Ишемическая болезнь сердца	48	49
Инсульт:		
В предшествующие 1—30 дней	2	2
В предшествующие 31—183 дня	1	2
Транзиторная ишемическая атака	7	7

ТАБЛИЦА 2. Первичные и вторичные конечные точки у больных ФП в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

	Количество событий		Частота событий на 1 000 пациенто-лет		ОР (95% ДИ) *	p
	Даби	Варф	Даби	Варф		
Первичные конечные точки						
Ишемический инсульт	205	270	11,3	13,9	0,80 (0,67–0,96)	0,02
Большое кровотечение:	777	851	42,7	43,9	0,97 (0,88–1,07)	0,50
Желудочно-кишечное	623	513	34,2	26,5	1,28 (1,14–1,44)	< 0,001
Внутричерепное	60	186	3,3	9,6	0,34 (0,26–0,46)	< 0,001
Внутримозговое	44	142	2,4	7,3	0,33 (0,24–0,47)	< 0,001
Инфаркт миокарда	285	327	15,7	16,9	0,92 (0,78–1,08)	0,29
Вторичные конечные точки						
Все кровотечения, потребовавшие госпитализации	1 079	1139	59,3	58,8	1,00 (0,92–1,09)	0,97
Смертность	603	744	32,6	37,8	0,86 (0,77–0,96)	0,006

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; Даби – дабигатран; Варф – варфарин.
* Группа варфарина является референсной.

ТАБЛИЦА 3. Влияние возраста и пола на риск неблагоприятных исходов у больных ФП, леченных дабигатраном и варфарином, в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

Исход	Возрастные группы (n)	Мужчины ОР (95% ДИ) *	Женщины ОР (95% ДИ) *
Ишемический инсульт	65–74 (55 761)	0,69 (0,42–1,14)	0,81 (0,51–1,31)
	75–84 (57 345)	0,98 (0,64–1,51)	0,89 (0,64–1,26)
	≥ 85 (21 308)	0,89 (0,41–1,90)	0,60 (0,40–0,91)
Внутричерепное кровоизлияние	65–74 (55 761)	0,32 (0,15–0,68)	0,13 (0,04–0,44)
	75–84 (57 345)	0,27 (0,14–0,50)	0,59 (0,35–0,98)
	≥ 85 (21 308)	0,51 (0,18–1,48)	0,26 (0,12–0,56)
Большое желудочно-кишечное кровотечение	65–74 (55 761)	0,83 (0,60–1,14)	0,99 (0,72–1,37)
	75–84 (57 345)	1,02 (0,79–1,31)	1,50 (1,20–1,88)
	≥ 85 (21 308)	1,55 (1,04–2,32)	2,18 (1,61–2,97)
Смертность	65–74 (55 761)	0,81 (0,62–1,05)	0,72 (0,52–0,99)
	75–84 (57 345)	0,73 (0,58–0,92)	0,82 (0,65–1,03)
	≥ 85 (21 308)	0,92 (0,64–1,33)	1,24 (0,96–1,60)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
* Группа варфарина является референсной.

тить, что по результатам исследования RE-LY в США была одобрена только одна доза дабигатрана — 150 мг. Доза 110 мг не была рекомендована в связи с тем, что не обнаружила преимуществ перед варфарином в отношении снижения риска инсульта в RE-LY. В Medicare у подавляющего большинства пациентов использовали 150 мг дабигатрана, а дозу 75 мг в основном назначали больным с заболеваниями почек и хронической почечной недостаточностью.

Терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день оказалась эффективнее дозировки 75 мг 2 раза в день и в большей степени снижала риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но ассоциировалась с увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения (табл. 4).

Таким образом, результаты исследования Medicare указывают на то, что у больных с неклапанной ФП в возрасте 65 лет и старше терапия дабигатраном более эффективна в отношении снижения риска ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, чем лечение варфарином, но сопровождается увеличением риска большого желудочно-кишечного кровотечения. Полученные данные в полной мере совпадают с результатами исследования RE-LY, касающихся терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день.

Результаты Medicare, свидетельствующие об увеличении риска большого желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема дабигатрана, значительно отличаются от данных постмаркетингового исследования [18], в котором сообщается о двукратном увеличении риска в группе варфарина по сравнению с дабигатраном. Возможная причина выявленных различий заключается в том, что постмаркетинговый анализ включал значительное количество более молодых пациентов, у которых риск кровотечения существенно ниже, чем в пожилом возрасте. Результаты, полученные в Medicare, также отличались и от данных двух небольших наблюдательных исследований, выполненных в Дании. В первом из них [19] не обнаружили никаких различий по частоте тромбоэмболических осложнений и кровотечений, потребовавших госпитализации, у 765 больных ФП, получавших дабигатран, по сравнению с лечеными варфарином. Во втором исследовании [20] также не выявили отличий по уровню риска инсульта или желудочно-кишечного кровотечения у 2 239 больных, леченных дабигатраном, в сравнении с пациентами, получавшими варфарин.

В исследовании Medicare повышенный риск большого желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема дабигатрана был обнаружен у женщин в возрасте старше 75 лет и у мужчин старше 85 лет, причем у женщин в возрасте

ТАБЛИЦА 4. Влияние дозы дабигатрана на риск неблагоприятных событий у больных ФП в исследовании Medicare (Graham D.J. et al., 2014)

Доза дабигатрана	Ишемический инсульт ОР (95% ДИ)	Большое желудочно-кишечное кровотечение ОР (95% ДИ)	Внутричерепное кровоизлияние ОР (95% ДИ)	Смертность ОР (95% ДИ)
75 мг 2 раза в день n = 10 522	0,88 (0,60–1,27)	1,01 (0,78–1,31)	0,46 (0,26–0,81)	0,95 (0,78–1,16)
150 мг 2 раза в день n = 56 576	0,70 (0,57–0,85)	1,51 (1,32–1,73)	0,30 (0,21–0,42)	0,76 (0,67–0,86)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

85 лет и старше риск желудочно-кишечного кровотечения был максимальным среди всех возрастных категорий. Положительное влияние дабигатрана в отношении снижения риска смерти было отмечено для всех возрастных подгрупп, за исключением женщин в возрасте 85 лет и старше, у которых выявлено увеличение риска на 24%. Поскольку эти различия по величине ОР между более молодыми и более старшими по возрасту женщинами были статистически значимыми, то у женщин в возрасте 85 лет и старше соотношение риск/польза для дабигатрана менее благоприятно, чем в других возрастных подгруппах. Скорее всего, у женщин в возрасте 85 лет и старше прием варфарина следует предпочесть терапии дабигатраном. Нужно отметить, что в исследовании RE-LY количество женщин в возрасте 85 лет и старше было небольшим, при этом исследователи не сообщают, проводился ли анализ взаимосвязей между возрастом пациентов и риском кровотечений и смерти.

Исследование Medicare представляет собой самый большой на сегодняшний день практический опыт использования дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза в день, в котором данную дозу получали приблизительно 16% больных. Из них только третья часть пациентов имела хроническую болезнь почек, при этом тяжелая почечная недостаточность была всего у 20% из них. Кроме больных с заболеваниями почек, низкую дозу дабигатрана также получили более пожилые участники исследования и пациенты с более высоким уровнем риска по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED. Нужно отметить, что доза дабигатрана 75 мг была одобрена для использования у больных с почечной недостаточностью на основании фармакокинетического моделирования, а не результатов рандомизированных исследований.

Поскольку Medicare не было специально организованным исследованием, то исследователям были недоступны некоторые клинические и

лабораторные данные. Так, например, информация обо всех сопутствующих заболеваниях была представлена в виде кодов диагнозов из медицинских карт пациентов. Исследователи не были уверены в точности кодировок заболеваний почек и не располагали данными по клиренсу креатинина, поэтому предполагают, что многие пациенты, получавшие низкие дозы дабигатрана, могли не иметь тяжелой почечной недостаточности и должны были принимать дабигатран в дозе 150 мг. Возможно, именно эта особенность исследования объясняет отсутствие различий по уровню риска ишемического инсульта, большого желудочно-кишечного кровотечения и смерти между больными, получавшими варфарин и дабигатран в дозе 75 мг.

Поскольку в США ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты являются безрецептурными лекарственными средствами, то у исследователей не было возможности контролировать их применение пациентами, поэтому, вполне вероятно, что увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений могло быть связано с употреблением данных лекарств, одним из основных побочных эффектов которых также являются кровотечения. Кроме того, для них характерно неблагоприятное (ульцерогенное) воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что в сочетании с приемом пероральных антикоагулянтов могло способствовать повышению риска желудочно-кишечных кровотечений.

Отсутствие у исследователей результатов лабораторных тестов, в частности значений МНО, не позволило оценить адекватность лечения в группе варфарина. Нельзя исключить, что преимущества дабигатрана в отношении снижения риска инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти в некоторой степени могут быть связаны с низким временем нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (2,0–3,0). Тем не менее это предположение не

объясняет снижение риска внутримозгового кровоизлияния у получавших дабигатран по сравнению с варфарином.

Таким образом, результаты исследования Medicare представляют собой ценный практический опыт использования дабигатрана в дозах

150 и 75 мг; в основном совпадают с данными, полученными в RE-LY и RELY-ABLE, и подтверждают высокую эффективность и безопасность дабигатрана у больных с неклапанной ФП в возрасте 65 лет и старше в условиях реальной клинической практики.



ИСТОЧНИКИ

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001, 86: 516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285: 2370–2375.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006, 114: 119–125.
4. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart. J.*, 2006, 27: 949–953.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am. J. Cardiol.*, 2009, 104: 1534–1539.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004, 110: 1042–1046.
7. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD001927.
8. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.*, 2006, 118: 321–333.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146: 857–867.
10. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2004, 126: 1938–1945.
11. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb. Haemost.*, 2010, 103: 1116–1127.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1139–1151.
13. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*, 2013, 128: 237–243.
14. Graham DJ, Reichman ME, Werneck M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
15. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001, 285: 2864–2870.
16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 2010, 138: 1093–1100.
17. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57: 173–180.
18. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368: 1274–1278.
19. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*, 2013, 3: e002758.
20. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 61: 2264–2273.

ТЕСТ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА В ОЦЕНКЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Г.А. Березовская^{1, 3}, О.А. Смирнова², Н.Н. Петрищев^{1, 3}, Л.П. Папаян², М.А. Карпенко³, О.Г. Головина², Н.Н. Хромов-Борисов¹

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тест генерации тромбина, антиагреганты, ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства

Цель исследования. Изучить возможности использования теста генерации тромбина в богатой и бедной тромбоцитами плазме для оценки действия двойной антиагрегантной терапии у больных ИБС после чрескожного коронарного вмешательства. **Материалы и методы.** Материалом для исследования являлась венозная кровь 54 больных ИБС в возрасте от 53 до 77 лет, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием в течение года и получающих клопидогрель и аспирин в стандартных дозировках (75 и 75–100 мг в сутки соответственно), а также 40 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений ИБС и не получавших данные препараты с какой-либо другой целью. Тест генерации тромбина проводился в богатой и бедной тромбоцитами плазме. Оценивались внутрисосудистая активация и индуцированная агрегация тромбоцитов, а также рутинные коагулогические показатели. **Результаты.** Прием антиагрегантных препаратов не повлиял на показатели рутинных коагулогических тестов и внутрисосудистой ак-

тивации тромбоцитов. При оценке индуцированной агрегации тромбоцитов было установлено, что наиболее значимым оказалось влияние антиагрегантов на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов ($p = 10^{-7}$). Среди показателей тромбограммы в богатой тромбоцитами плазме наиболее значимым под воздействием антиагрегантов оказалось снижение эндогенного тромбинового потенциала (ETP; $P = 0,0045$) и максимальной концентрации тромбина (PT; $P = 4 \cdot 10^{-6}$), а также увеличение времени достижения пиковых концентраций тромбина (TPP; $P = 0,0012$). Статистически наиболее высоко значимым оказалось снижение скорости образования тромбина (VI; $P = 10^{-8}$). Прием антиагрегантов не повлиял на показатели тромбограммы теста генерации тромбина, выполненного в бедной тромбоцитами плазме. **Заключение.** Показатели теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме могут быть использованы для оценки действия двойной антиагрегантной терапии. Наиболее информативным показателем является скорость образования тромбина.

¹ ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург.

² ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург.

³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России.

Чрескожная ангиопластика со стентированием коронарных артерий была и остается одним из наиболее широко используемых методов лечения ИБС.

Однако нередко эффективность данного вмешательства ограничивается развитием осложнений, связанных с тромбированием стента. Несмотря на сравнительно небольшой процент возникновения данного осложнения (0,9—2,2%), в подавляющем большинстве случаев оно приводит к развитию инфаркта миокарда и летальному исходу [1].

Одним из факторов, предрасполагающих к развитию тромбозов стентов, является повышение активности тромбоцитов, которую не всегда удается преодолеть с помощью антиагрегантных препаратов: ацетилсалициловой кислоты и блокаторов рецепторов P₂Y₁₂. Среди причин недостаточной эффективности данной терапии называют отсутствие информативных методов контроля за их действием [2, 3]. В последние годы активно изучаются возможности использования с этой целью теста генерации тромбина (ТТТ), позволяющего оценить динамику образования и инактивации *in vitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина (КФ 3.4.21.5).

Результаты теста характеризует ряд временных и количественных параметров. Период инициации образования тромбина (Lag Time), выражаемый в минутах, представляет собой промежуток времени, измеренный от момента внесения смеси флюорогенного субстрата и ионизированного кальция в лунку с образцом и триггером до момента отклонения флюоресцентного сигнала от основной базовой горизонтальной линии более чем на 2 стандартных отклонения. Время достижения пика в минутах (ТТPeak) — это время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина.

Показатель «эндогенный тромбиновый потенциал» (ЕТР) предложили Н. Hemker и соавт. для количественного выражения генерации тромбина [4]. ЕТР представляет собой площадь под кривой генерации тромбина. К количественным параметрам тромбограммы также относится пиковая концентрация тромбина (Peak thrombin), которая отражает максимальное количество образующегося тромбина.

Наиболее хорошо изучены возможности использования данного теста в бедной тромбоцитами плазме для мониторинга действия прямых [5—8] и непрямых [9—11] антикоагулянтов.

Для оценки действия антиагрегантных препаратов с помощью ТТТ было предложено использовать богатую тромбоцитами плазму, что позволило установить вклад в генерацию тромбина обоих звеньев гемостаза. В результате немногочисленных исследований по изучению влияния антиагрегантных препаратов с различным механизмом действия (аспирин, клопидогрел и антагониста гликопротеина П2/Ша — абсиксимаба) на параметры генерации тромбина было установлено, что под воздействием данных препаратов происходит удлинение временных показателей тромбограммы (Lag Time и ТТPeak) при полном отсутствии изменений ЕТР [12, 13]. Наименее изученными остаются возможности данного теста для оценки действия двойной антиагрегантной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: оценить возможности использования теста генерации тромбина в богатой и бедной тромбоцитами плазме для оценки эффективности двойной антиагрегантной терапии у больных ИБС после интракоронарного стентирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 54 больных ИБС (стенокардия напряжения II-III ФК) в возрасте от 53 до 77 лет (17 женщин, 37 мужчин), находящихся под наблюдением в Федеральном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова после плановой чрескожной транслюминальной коронароангиопластики со стентированием. Исследование проводилось на фоне двойной антиагрегантной терапии в среднетерапевтических дозировках (клопидогрел и аспирин в дозах 75 и 75—100 мг в сутки соответственно) спустя 6 мес. после вмешательства. В контрольную группу вошли 40 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических проявлений ИБС и не получавших данные препараты с какой-либо другой целью.

Исследования крови проводились в лаборатории свертывания крови ФГБУ РНИИГТ ФМБА России. В работе использовалась венозная кровь. Внутрисосудистая активация тромбоцитов оценивалась с помощью морфофункционального метода по А.С. Шитиковой с использованием фазово-контрастного микроскопа МИКРОМЕД 7 (ЛОМО, Россия). О степени активации тромбоцитов судили по доле активных форм тромбоцитов (%) и доле тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (%). Агрегационная активность тромбоцитов оценивалась с помощью анализатора агрегации тромбоцитов АТ-02 (НПФ «Медтех», Россия) по методу Борна. В качестве индукторов агрегации использовали коллаген (2 мкг/мл) и АДФ (в концентрациях 1 мкМ и 5 мкМ).

Коагулогические параметры определяли на автоматическом коагулометре Helena AC-4 (Helena Biosciences Europe, Великобритания) с использованием реагентов от производителя. Скрининговое исследование включало определение активированного парциального тром-

бопластинового времени (АПТВ, с), протромбинового теста по Квику (ПТ, %), тромбинового времени (ТВ, с), концентрации фибриногена (г/л). Кроме того, проводилось определение ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда (ФВ, %) активности фактора VIII (Ф VIII, %) и антитромбина III (АТ III, %).

При оценке полученных результатов руководствовались рекомендациями Лаборатории свертывания крови РосНИИГТ (Россия, Санкт-Петербург) [14].

Постановка и анализ результатов ТГТ выполнялись согласно методике, предложенной Hemker H et al. в 2003 г. [15]. В соответствии с поставленными задачами в данном исследовании использовали плазму крови, богатую тромбоцитами. Для стандартизации ТГТ образцы крови отбирали в вакуумные пробирки VAC-UETT[®], содержащие в качестве консерванта 3,2%-ный (0,109 М) раствор цитрата натрия при соотношении антикоагулянта и крови 1 : 9. Богатую тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования при 22 °С в течение 10 мин при ускорении 120 g с последующим доведением концентрации тромбоцитов в каждой пробе до $150 \cdot 10^9$ кл/л путем добавления аутологичной плазмы, бедной тромбоцитами. В качестве триггерного реагента использовали смесь рекомбинантного человеческого тканевого фактора rh-TF и отрицательно заряженных прокоагулянтных фосфолипидов в конечной концентрации 5 пМ и 4 мкМ соответственно.

Подготовка проб бедной тромбоцитами плазмы осуществлялась следующим образом: взятие крови выполнялось в аналогичные пробирки с последующим двойным центрифугированием при комнатной температуре при 120 g в течение 10 мин, затем при 2500 g в течение 30 мин.

Калибровку измерений проводили относительно активности тромбинового калибратора

ра, измеренной в аналогичных условиях. В качестве калибратора использовали синтетический аналог тромбина, высокоспецифичный к добавляемому в реакционную смесь субстрату — Thrombin Calibrator (Thrombinoscope bv, Нидерланды). Постановку ТГТ осуществляли в двух повторностях на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent™, оборудованном диспенсером производства ThermoFisher SCIEN-TIFIC (Финляндия). Длина волны экстинкции составляла 390 нм, эмиссии — 460 нм. За одну постановку в 96-луночном планшете исследовалось до 24 образцов плазмы. Построение и расчет показателей кривых генерации тромбина производили при помощи программно-обеспечения Thrombinoscope 3.0.0.26.

Оценивали следующие показатели ТГТ: LT (Lag Time) — продолжительность фазы задержки (лаг-период) инициации образования тромбина (мин); Peak (Peak thrombin) — пиковая концентрация тромбина (нМ); TTPeak (Time to peak) — время достижения пика (мин); ETP (Endogenous Thrombin Potential) — эндогенный тромбиновый потенциал (нМ•мин). VI (Velocity Index) — скорость образования тромбина (нМ/мин), которую рассчитывали по формуле $VI = Peak / (TTPeak - LagTime)$.

Для статистического анализа полученных данных использованы программы AtteStat [16], PAST [17], LePrep (<http://lmrs.univ-rouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm>).

В соответствии с международными рекомендациями [18] при проверке статистических гипотез ориентировались не только на *P*-значения, но и определяли доверительный интервал (ДИ) для изучаемых различий и оценивали так называемый размер эффекта (effect size) [19].

Оценка статистических взаимосвязей между изучаемыми показателями производилась с применением параметрического коэффициента линейной корреляции Пирсона «*r*» и непараметрического (рангового) коэффициента

корреляции Спирмена «*r_s*». Использована следующая интерпретация полученных значений коэффициентов корреляции: 0—0,5 — от ничтожной до слабой; 0,5—0,7 — умеренная; 0,7—0,9 — сильная; 0,9—1,0 — очень сильная [20].

Для ROC-анализа использовали отечественный универсальный пакет программ для статистического анализа данных AtteStat [16] (<http://sourceforge.net/projects/attestat/>) и демо-версию коммерческой программы MedCalc (<http://www.medcalc.org/>). Основные показатели качества диагностического теста оценивали с помощью оригинальной программы DiagStat.xls [21].

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем больным ИБС и практически здоровым людям, вошедшим в группу контроля, были проведены рутинные коагулологические тесты, включающие определение АПТВ, ПТ, ТВ, содержания фибриногена, антитромбина III и активности факторов VIII и Виллебранда. Анализ полученных данных показал, что наличие в терапии пациентов ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела практически не влияет на большинство выбранных показателей.

Статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены в изменении активности фактора Виллебранда, отражающего степень эндотелиальной дисфункции у больных ИБС.

Прием антиагрегантных препаратов больными ИБС отразился на показателях индуцированной агрегации тромбоцитов под воздействием АДФ и коллагена, практическую важность которых можно интерпретировать как умеренно высокую (табл. 1). Однако только

ТАБЛИЦА 1. Показатели гемостаза со статистически значимыми различиями между исследованными группами

	Референс-ный интервал	Контроль-ная группа (M_1)	Боль-ные ИБС (M_2)	P	$D = M_1 - M_2$	StD
FW, %	54–153	94 100 105	140 155 170	10^{-10}	-70 -55 -40	-2,0 -1,6 -1,1
АДФ (1 мкМ), %	8–25	29 31 33	23 25 28	$2 \cdot 10^{-4}$	3,1 5,8 8,4	0,42 0,92 1,38
АДФ (5 мкМ), %	24–38	16 18 20	71 10 12	$2 \cdot 10^{-5}$	4,8 8,0 11,2	0,6 1,1 1,5
Коллаген, %	32–55	42 44 47	5,2 7,9 10,4	10^{-7}	33 36 40	1,8 2,6 3,3

Примечание. $D = M_1 - M_2$ — разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD — размер эффекта по Коуэну (Cohen), т. е. стандартизированная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения. Слева и справа от точечных оценок для основных показателей в виде подстрочных индексов указаны нижняя и верхняя границы 95%-ных доверительных интервалов (ДИ).

для коллагена размер эффекта (т. е. различие между группой контроля и больными) можно признать большим, т. е. клинически важным, поскольку нижняя граница 95%-ного ДИ для него превышает значение 1,0 и близка к значению 2,0.

Полученные результаты показали также, что антиагреганты практически не влияют на образование как активных форм тромбоцитов, так и тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (табл. 2). Напротив, у больных сохраняется усиленное образование данных форм тромбо-

ТАБЛИЦА 2. Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов

	Референс-ный интервал	Контроль-ная группа (M_1)	Боль-ные ИБС (M_2)	P	$D = M_1 - M_2$	StD
Доля активных форм тромбоцитов, %	13,7—25,3	20 24 25	28 29 30	0,00035	-7,7 -5,0 -2,3	-1,33 -0,86 -0,39
Доля тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	4,9—8,5	5,3 6,7 8,1	7,7 8,4 9,1	0,032	-3,3 -1,7 -0,15	-0,94 -0,49 -0,04

Примечание. $D = M_1 - M_2$ — разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD — размер эффекта по Коуэну (Cohen), т. е. стандартизированная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения. Слева и справа от точечных оценок для основных показателей в виде подстрочных индексов указаны нижняя и верхняя границы 95%-ных доверительных интервалов (ДИ).

ТАБЛИЦА 3. Показатели тромбограммы в богатой тромбоцитами плазме в контрольной группе и в группе больных ИБС, получающих антиагрегантную терапию (Ме, 95% ДИ)

	Контроль- ная груп- па (M_1)	Больные ИБС (M_2)	P	$D = M_1 - M_2$	StD
LT, мин	14 16 17	15 17 19	0,37	-3,4 -1,3 0,7	-0,61 -0,20 0,22
ТТР, мин	25 27 28	29 31 33	0,0012	-7,0 -4,5 -2,1	-1,13 -0,72 -0,28
ЕТР, нМ·мин	1820 1900 1990	1640 1740 1830	0,0045	42 167 294	0,19 0,62 1,04
РТ, нМ	125 134 144	100 106 113	$4 \cdot 10^{-6}$	17 28 39	0,6 1,1 1,5
VI, нМ/мин	11 13 15	7,1 7,9 8,7	10^{-8}	3,4 5,1 6,7	0,9 1,4 1,8

Примечание. $D = M_1 - M_2$ — разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD — размер эффекта по Коуэну (Cohen), т. е. стандартизованная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения. Слева и справа от точечных оценок для основных показателей в виде подстрочных индексов указаны нижняя и верхняя границы 95%-ных доверительных интервалов (ДИ).

цитов, характерное для ИБС. При анализе параметров тромбограмм ТТГ, выполненного в богатой тромбоцитами плазме, было установлено, что прием антиагрегантов существенно не влияет на время инициации образования тромбина (табл. 3). Выявлено также, что

уменьшение образования тромбина под воздействием антиагрегантов в богатой тромбоцитами плазме характеризуется статистически значимым снижением эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР; $P = 0,0045$) и максимальной концентрации тромбина (РТ; $P = 4 \cdot 10^{-6}$).

ТАБЛИЦА 4. Показатели тромбограммы в бедной тромбоцитами плазме в контрольной группе и в группе больных ИБС, получающих антиагрегантную терапию (Ме, 95% ДИ)

	Контроль- ная груп- па (M_1)	Больные ИБС (M_2)	P	$D = M_1 - M_2$	StD
LT, мин	2,4 2,8 3,1	2,4 2,6 2,8	0,66	-0,51 -0,16 0,23	-0,45 0,14 0,71
ТТР, мин	5,6 6,3 7,0	5,5 6,0 6,5	0,50	-1,06 -0,30 0,48	-0,38 0,21 0,79
ЕТР, нМ·мин	1600 1760 1900	1600 1770 1920	0,97	-190 10 210	-0,57 0,01 0,60
РТ, нМ	245 285 325	253 279 306	0,88	-48 -5,7 39	-0,54 0,05 0,63
VI, нМ/мин	70 97 123	74 89 104	0,69	-34 -7,3 22	-0,46 0,13 0,71

Примечание. $D = M_1 - M_2$ — разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD — размер эффекта по Коуэну (Cohen), т. е. стандартизованная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения. Слева и справа от точечных оценок для основных показателей в виде подстрочных индексов указаны нижняя и верхняя границы 95%-ных доверительных интервалов (ДИ).

Выявлено также статистически значимое увеличение времени достижения пиковых концентраций тромбина (ТТР; $P = 0,0012$). Статистически наиболее высокозначимым оказалось снижение скорости образования тромбина (VI; $P = 10^{-8}$) (табл. 3).

С целью подтверждения предположения о том, что выявленные изменения показателей тромбограммы являются результатом действия антиагрегантных препаратов, было решено провести ТТТ у обследованных лиц в бедной тромбоцитами плазме, исключив таким образом вклад тромбоцитов в генерацию тромбина (табл. 4).

Было установлено, что никаких статистически значимых различий по всем без исключения показателям тромбограммы между исследованными группами не существует.

Проведенный ROC-анализ показал, что только кинетический показатель — скорость образования тромбина VI, вероятно, сможет получить практическое (клиническое) применение как диагностический признак. Результаты ROC-анализа представлены на *рисунке 1*.

На *рисунке 1а* ROC-кривая (жирная ломаная линия) с 95%-ными ДИ (тонкие ломаные линии); справа — графическое представление разрешающей способности для выявленного значения точки дискриминации порогового значения (cut-off point — точки отсечения). Об информативности предлагаемого диагностического теста свидетельствует то, что полученное значение такого показателя качества теста, как AUC , статистически высокозначимо отличается от неинформативного значения $AUC_{\text{uninf}} = 0,5$.

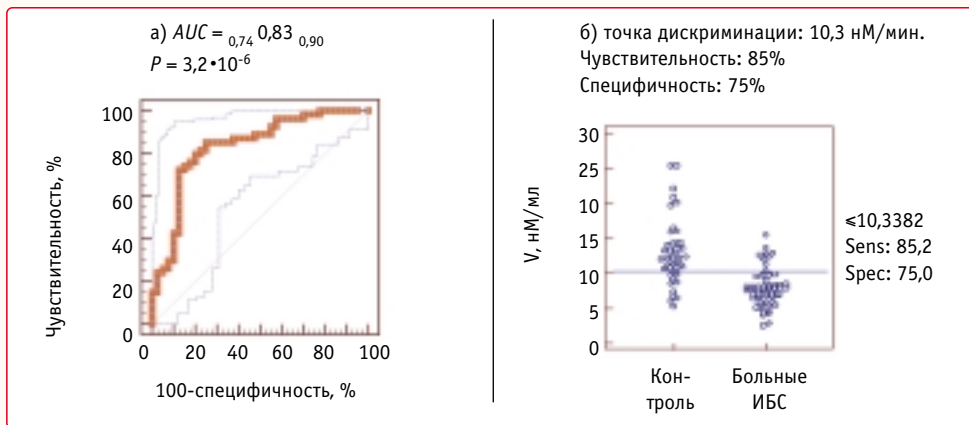
ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что пациенты с различными вариантами атеротромбоза, а также после оперативного лечения (ангиопластики со

стентированием и реконструктивных операций) нуждаются в длительном приеме антитромботических препаратов. Наиболее эффективным в таких случаях является назначение комбинированной терапии, включающей препараты с различным механизмом действия. Как правило, речь идет о назначении препаратов ацетилсалициловой кислоты и блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов. Однако в ряде случаев снижение частоты тромботических осложнений у таких пациентов достигается ценой увеличения риска возникновения геморрагических осложнений. Но нередко и комбинированная терапия не способна предотвратить развитие тромбозов стентов и шунтов после реконструктивных операций. Именно поэтому в последние годы внимание исследователей приковано к решению проблем, связанных с индивидуальным подбором терапии, которую невозможно осуществить без лабораторной оценки действия антитромботических препаратов.

Эффективность антиагрегантных препаратов в клинической практике традиционно контролируют с помощью методов, в основе которых лежит оценка индуцированной агрегации тромбоцитов. Подобный подход позволяет определить степень блокады лишь одного из путей активации тромбоцитов, не давая полного представления об их готовности участвовать в агрегации. Так, например, использование арахидоновой кислоты при агрегатометрии используется для оценки действия ацетилсалициловой кислоты. Использование АДФ в качестве индуктора агрегации позволяет оценить действие блокаторов рецепторов P_2Y_{12} (клопидогрела). Кроме того, в качестве индуктора агрегации при агрегатометрии возможно также использование коллагена, адреналина и ристомидина, но и при этом нельзя говорить о полном подавлении агрегационной способности тром-

РИСУНОК 1. Результаты ROC-анализа для показателя, характеризующего скорость образования тромбина



Примечание. AUC — площадь под ROC-кривой. Sens и Spec — чувствительность и специфичность «диагностического» теста. Использована программа MedCalc.

боцитов, поскольку механизмов их активации значительно больше.

Таким образом, с помощью данного метода невозможно оценить степень угнетения агрегационной способности тромбоцитов в целом и актуальность конкретных механизмов их активации, а также альтернативных путей тромбообразования в каждом отдельном случае. Тем не менее на основании результатов именно этого теста клиницисты делают выводы об эффективности антиагрегантной терапии.

В нашем исследовании проводилась оценка индуцированной агрегации тромбоцитов с двумя индукторами: АДФ ($1 \cdot 10^{-6}$ М и $5 \cdot 10^{-6}$ М) и коллагеном (2 мкг/мл) (табл. 2). Несмотря на то что статистически значимым снижением индуцированной агрегации в группе больных, получающих антиагреганты, было выявлено для всех индукторов агрегации, клинически значимым это влияние оказалось при оценке коллаген-индуцированной агрегации. Только для коллагена размер эффекта (т. е. различие между контрольной группой и больными) мож-

но признать большим, т. е. практически (клинически) важным, поскольку нижняя граница 95%-ного ДИ для него превышает значение 1,0 и близка к значению 2,0 (табл. 3).

Оцененные нами рутинные коагулологические показатели, характеризующие плазменно-коагуляционное звено гемостаза, в подавляющем большинстве не выходили за рамки референсных значений. И лишь активность фактора Виллебранда у пациентов с ИБС статистически значимо превышала значения данного показателя в группе контроля, что отражало у них степень эндотелиальной дисфункции [22].

По результатам нашего исследования показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов также не дают информацию о действии антиагрегантных препаратов, поскольку отражают лишь общую тенденцию у больных ИБС к увеличению доли как активных форм тромбоцитов (в большей мере), так и тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (табл. 2).

Поиск качественно новых методов оценки действия антиагрегантов привел к мысли о

том, что для этих целей следует использовать показатель, отражающий изменение агрегационной способности тромбоцитов независимо от путей их активации [23].

Хорошо известно, что активация тромбоцитов сопровождается транслокацией отрицательно заряженных фосфолипидов на наружную поверхность их мембран, создавая таким образом условия для образования тромбина из протромбина. Несложно предположить, что интенсивность генерации тромбина, связанная напрямую с активностью тромбоцитов, может дать информацию о действии препаратов, обладающих антиагрегантными эффектами.

В нашем исследовании было отмечено увеличение Lag Time, но лишь в виде статистически незначимого удлинения ($P = 0,37$). Для TTPeak, напротив, было выявлено значительное увеличение у больных, получающих антиагреганты ($P = 0,0012$) (табл. 3).

Нами выявлено статистически значительное уменьшение ETP и Peak Trombin под воздействием антиагрегантных препаратов, но высокосignificantным оказалось лишь снижение пиковой концентрации тромбина ($P = 4 \cdot 10^{-6}$), что свидетельствует о значительном угнетении образования тромбина под воздействием данных препаратов (табл. 3).

Чрезвычайно интересным оказался факт статистически высокосignificantного снижения скорости образования тромбина на фоне применения двойной антиагрегантной терапии. Нами было выявлено существенное снижение скорости образования тромбина у больных, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел ($P = 10^{-8}$) (табл. 3). Диагностическую ценность данного показателя подтверждают и результаты проведенного ROC-анализа. Было найдено пороговое значение $VI = 10$ нМ/мин (рис. 1б), относительно которого выявляются оптимальные значения чувствительности (85%) и специ-

фичности (75%), что делает данный показатель наиболее информативным в плане его диагностической ценности (рис. 1а).

Вполне возможно, что действие антиагрегантов, направленное на подавление активности тромбоцитов, сопровождается не только уменьшением количества отрицательно заряженных фосфолипидов на внешней поверхности мембран тромбоцитов, но и снижением скорости их транслокации. Однако установление истинных причин выявленной чувствительности главного скоростного показателя ТТТ требует дальнейшего изучения.

Не исключено, что именно с этим показателем связан основной антитромботический эффект антиагрегантов. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты экспериментальных исследований о влиянии скорости введения тромбина на состояние гемостаза [24, 25]. В этих работах было показано, что с увеличением скорости введения тромбина возрастает риск тромботических осложнений, а уменьшение — приводит к гипокоагуляции и развитию кровотечений.

Для большей убедительности полученных результатов, а также для исключения вклада в генерацию тромбина основной мишени антиагрегантных препаратов — тромбоцитов нами параллельно было проведено определение генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме. Как и ожидалось, по всем показателям ТТТ статистически значимых различий в сравниваемых группах обнаружено не было (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют об изменении показателей теста генерации тромбина под воздействием антиагрегантных препаратов: ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Наиболее информативной является скорость образования тромбина.

Проведенная в рамках нашего исследования сравнительная оценка рутинных тестов, ха-

рактизирующих состояние гемостаза, и показатели теста генерации тромбина продемонстрировала преимущества последнего в оценке действия антиагрегантных препаратов. Было установлено, что в отличие от рутинных тестов все показатели теста генерации тромбина изменяются под воздействием антиагрегантов, а степень статистической значимости этого влияния превосходит даже наиболее информативных из них — индуцированную агрегацию с коллагеном. Учитывая многофункциональность тромбина, можно предположить,

что подобное действие антиагрегантных препаратов на его образование способно предотвратить развитие не только тромбоза, но и рестеноза внутри стента. Полученные данные и выводы дают возможность предположить, что оценка образования тромбина, как основного показателя активации тромбоцитов, с помощью теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме позволит контролировать изменения в системе гемостаза под влиянием антиагрегантной терапии.



ИСТОЧНИКИ

1. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, O'Shaughnessy C, Ball MW et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: 2440–7.
2. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 227–33.
3. Can MM, Tanboga IH, Turkyilmaz E, Karabay CY, Akgun T, Koca F et al. The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: Comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays. *Thromb Res*, 2010, 125: e132–7.
4. Hemker HC, Wielders S, Kessels H, BOguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma. Its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost*, 1993, 70: 617–24.
5. Al Dieri R, Alban S, BOguin S, Hemker HC. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost*, 2004, 2: 1395–401.
6. Al Dieri R, Alban S, BOguin S, Hemker HC. Fixed dosage of low-molecular-weight heparins causes large individual variation in coagulability, only partly correlated to body weight. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 83–9.
7. Gerotziapas GT, Petropoulou AD, Verdy E, Samama MM, Elalamy I et al. Effect of the anti-factor Xa and anti-factor IIa activities of low-molecular weight heparins upon the phases of thrombin generation. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 955–62.
8. Stief TW. Inhibition of thrombin generation in recalcified plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18: 751–60.
9. Altman R, Scazzioa A, Herrera L, Gonz3lez C. Relationship between thrombin generation and international normalized ratio in patients receiving oral vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 1552–69.
10. Jackson CM, Esnouf MP, Lindahl TL. A critical evaluation of the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, 33: 43–51.
11. Gatt A, van Veen JJ, Bowyer A, Cooper PC, Kitchen S, Markus M. Significant variation in thrombin generation potential in «adequately» anticoagulated patients. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(Suppl. S2): P-M-097.
12. Altman R, Scazzioa A, Santoro S, Gonz3lez C. Abciximab does not inhibit the increase of thrombin generation produced in platelet-rich plasma in vitro by sodium arachidonate or tissue factor. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2005, 11: 271–77.
13. Altman R, Scazzioa A, de Lourdes Herrera M, Gonzalez C. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 2022–27.
14. Матвиенко О.Ю., Наместников Ю.А., Хаит Е.А., Головина О.Г., Папаян Л.П., Герасименко Д.В. и соавт. Гиперкоагуляционный синдром при ишемическом инсульте. *Клин геронтол*, 2011, 9–10: 34–38.

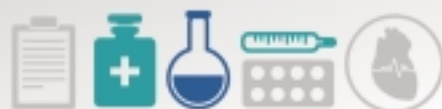
15. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, 33: 4–15.
16. Гайдышев И.П. Проект Attestat. Программное обеспечение анализа данных AtteStat. 2002–2014. http://ilizarov.center/?page_id=82.
17. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis // *Palaeontologia Electronica* 2001; 4: 9pp. http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm.
18. ICMJE. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. 2013; 1–17. <http://www.icmje.org/recommendations/>
19. Kraemer HC, Frank E, J Kupfer D. How to assess the clinical impact of treatments on patients, rather than the statistical impact of treatments on measures. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2011, 20: 63–72.
20. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011.
21. Тишков А.В., Хромов-Борисов Н.Н., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М., Эюбова Н.Т. и соавт. Статистический анализ таблиц в диагностических исследованиях. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2013.
22. Muller O, Bartunek J, Hamilos M, Berza CT, Mangiacapra F, Ntalianis A et al. von Willebrand factor inhibition improves endothelial function in patients with stable angina. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 364–70.
23. Gorog DA, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations. *J Am Coll. Cardiol*, 2013, 61: 2115–29.
24. Hanson SR, Griffin JH, Harker LA, Kelly AB, Esmon CT, Gruber A et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J Clin Invest*, 1993, 92: 2003–12.
25. Siller-Matula JM, Bayer G, Bergmeister H, Quehenberger P, Petxelbauer P, Friedl P et al. An experimental model to study isolated effects of thrombin in vivo. *Thromb Res*, 2010, 126: 454–61.

*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
РУССКАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

АПИКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Сердечно-сосудистые заболевания — наиболее распространенные патологии в России. Они обуславливают более 50% летальных случаев, значительная доля которых ассоциирована с развитием системных тромбоэмболий и инсульта. При этом фибрилляция предсердий значительно увеличивает частоту тромбоэмболических событий. Для их профилактики показано применение антикоагулянтов. В последнее время все большее распространение получают новые оральные антикоагулянты (НОАК), применение которых не требует постоянного контроля международного нормализованного отношения. В статье рассмотрена проблема применения одного из НОАК — аписабана для терапии пациентов на фоне фибрилляции предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, инсульт, системные тромбоэмболии, аписабан

Фибрилляция предсердий (ФП) — самое распространенное нарушение ритма сердца, ассоциирующееся с повышением риска инсульта и системных тромбоэмболий в 5 раз, смерти — вдвое [1]. Несмотря на безусловную эффективность антикоагулянтов в предотвращении тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ФП, частота их назначения остается недопустимо низкой. Ситуация начала меняться коренным образом начиная с 2010 г, когда на рынке появились так называемые новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Данные препараты обладают крайне привлекательным спектром свойств, благодаря которому врачи назначают антикоагулянты чаще, а пациенты принимают их охотнее: как минимум сопоставимая с варфарином эффективность у пациентов с неклапанной ФП, меньшая частота внутричерепных кровоизлияний, в ряде случаев — больших кро-

вотечений, предсказуемый эффект, фиксированная доза, отсутствие необходимости регулярного лабораторного контроля, меньшее число взаимодействий с лекарственными препаратами, продуктами питания, алкоголем. Быстрое наступление антикоагулянтного действия позволяет назначать пероральные антикоагулянты без предшествующего использования парентеральных антикоагулянтов как в начале терапии, так и в случае перерыва в приеме препаратов при выполнении инвазивных вмешательств. Кроме того, оказалось, что в отдельных подгруппах пациентов с высоким риском инсульта, у которых антикоагулянты всегда назначались особенно плохо (пожилые пациенты, больные с умеренным нарушением функции почек), некоторые НОАК эффективнее и безопаснее, чем варфарин [2–4].

Какой же конкретно антикоагулянт выбрать для пациента с ФП? В соответствии с совре-

ТАБЛИЦА 1. Индекс SAMeTT₂R₂

Критерий	Количество баллов	Комментарий
Пол (Sex) — женский	1	
Возраст (Age) <60 лет	1	
Сопутствующая патология (Medicalhistory) — более 2 сопутствующих заболеваний	1	
Лекарственные препараты, с которыми взаимодействует варфарин (Treatment)	1	Например, амиодарон
Курение (Tobacco)	2	В настоящее время
Раса (Race) — не европеоид	2	В первую очередь азиатско-тихоокеанская
	Всего: 8	

менными представлениями варфарин реализует свои протективные свойства в достаточной мере в том случае, если МНО находится в терапевтическом диапазоне 2,0–3,0 более 70% всего времени (TTR, time in therapeutic range >70%) [5]. В противном случае значительно повышается риск тромботических и геморрагических осложнений [6]. Существует целый ряд клинических факторов, ассоциирующихся с нестабильностью МНО. Относительно недавно была разработана [7] и валидизирована на большой когорте пациентов [8] шкала SAMeTT₂R₂, позволяющая предсказать адекватность терапии варфарином (табл. 1). В случае если число баллов по этой шкале не превышает 2, можно ожидать устойчивого МНО и хорошего клинического эффекта от приема варфарина. Если число баллов >2, предпочтительно назначать один из препаратов группы НОАК [8, 9].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 3 препарата, относящихся к новым пероральным антикоагулянтам — прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы Ха- фактора апиксабан и ривароксабан. Прямых сравнительных исследований между препаратами не проводилось. Сопоставление результатов исследований, в которых

эти препараты сравнивались с варфарином, не вполне корректно, учитывая разную «тяжесть» включаемых больных (возраст, индекс CHADS₂, инсульт/ТИА в анамнезе), а также особенности проведения исследований, например время пребывания МНО в целевом диапазоне в группе пациентов, получающих варфарин. Безусловное влияние этих факторов подтверждается разной частотой неблагоприятных исходов от исследования к исследованию у пациентов, получающих варфарин. Тем не менее каждый из НОАК продемонстрировал индивидуальный спектр эффективности и безопасности при лечении пациентов с ФП, который следует принимать во внимание при выборе оптимальной терапии. В таблице 2 приведены основные результаты исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF [2–4].

Таким образом только апиксабан продемонстрировал достоверное влияние на самую жесткую конечную точку — снижение общей смертности в сравнении с варфарином на 11%.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА АПИКСАБАНА

Апиксабан был изучен в двух исследованиях III фазы — AVERROES и ARISTOTLE. В исследовании AVERROES [10] включались пациенты с не-

ТАБЛИЦА 2. НОАК в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП

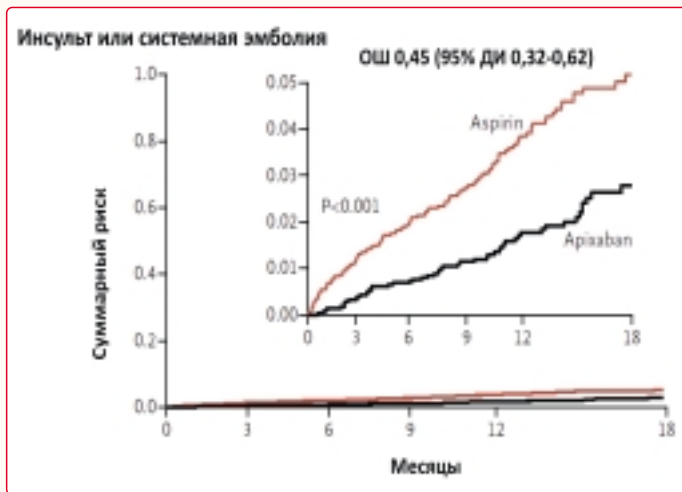
	Инсульт/ТЭ	Ишемический/неуточненный инсульт	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	Желудочно-кишечные кровотечения	Сердечно-сосудистая смерть	Смерть от всех причин
Апиксабан	↓ на 21%	=	↓ на 49%	↓ на 31%	=	=	↓ на 11%
Ривароксабан	=	=	↓ на 40%	=	↑ в 3 раза	=	=
Дабигатран 110 мг	=	=	↓ на 69%	↓ на 20%	=	=	=
Дабигатран 150 мг	↓ на 34%	↓ на 24%	↓ на 74%	=	↑ на 50%	↓ на 15%	Тенденция к снижению смертности (НД)

«=» означает одинаковый эффект исследуемого препарата и варфарина на частоту соответствующего неблагоприятного события. НД — недостоверно

клапанной ФП и факторами риска тромбоэмболических осложнений, имеющие противопоказания к приему варфарина или отказывающиеся от лечения этим препаратом. Больные получали апиксабан 5 мг 2 раза в день или аспирин 81–324 мг. Исследование было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана: снижение частоты инсульта и системных тромбоэмболий в группе этого препарата по сравнению с аспирином составило 55% (95% ДИ ОР 0,32–0,62; $p < 0,001$) при сопоставимых показателях безопасности (рис. 1, 2).

С варфарином апиксабан сравнивался в рамках двойного слепого рандомизированно-

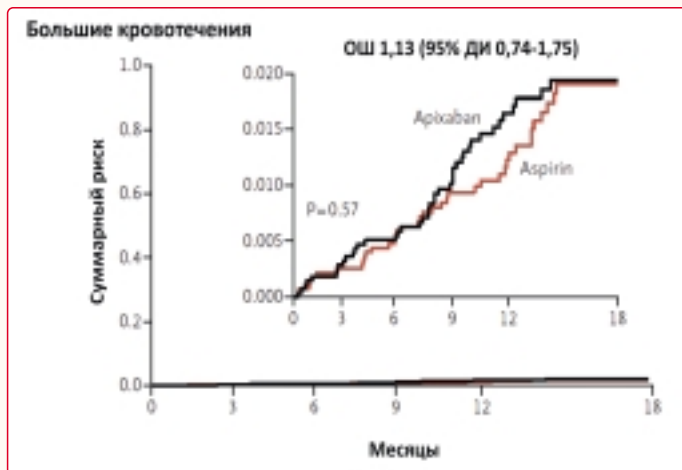
РИСУНОК 1. Риск развития инсульта/системной тромбоэмболии у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или аспирином (AVERROES)



го исследования ARISTOTLE [4]. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

Апиксабан (или соответствующее плацебо) назначался в дозе 5 мг 2 раза в день. Доза 2,5 мг

РИСУНОК 2. Риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или аспирином (AVERROES)



2 раза в сутки назначалась пациентам, которые соответствовали по крайней мере двум из нижеперечисленных критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), (Клиренс креатинина менее 25 мл/мин или уровень креатинина более 221 мкмоль/л являлись критериями исключения). Варфарин (или соответствующее плацебо) назначался в соответствии с МНО, выдаваемом в зашифро-

РИСУНОК 3. Дизайн исследования ARISTOTLE



Оценивались гипотезы «апиксабан не хуже варфарина в отношении первичной конечной точки», «апиксабан лучше варфарина в отношении первичной конечной точки», «апиксабан лучше в отношении влияния на большие кровотечения и смертность».

ванном заслепленном виде портативным прибором (целевой уровень МНО 2–3).

Всего в исследование был включен 18 201 пациент. Медиана времени наблюдения составила 1,8 года. Группы лечения оказались сопоставимы по основным исходным параметрам. Средний возраст пациентов составил 70 лет, 35,3% больных были женщинами, 57% получали ранее варфарин, 17% перенесли в прошлом инсульт/ТИА или эпизод системной тромбоэмболии. Среднее значение индекса CHADS₂ составило 2,1. Среднее время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, получавших варфарин, составило 62,2%.

Частота первичной конечной точки (инсульт + системная тромбоэмболия) в группе апиксабана составила 1,27% в год, в группе варфарина – 1,6% в год (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p < 0,001$ для гипотезы «апиксабан не хуже варфарина»; $p = 0,01$ для гипотезы «апиксабан лучше варфарина») (рис. 4).

Частота важнейшей вторичной точки по эффективности – смерти от всех причин – была достоверно ниже в группе апиксабана (3,52% в год против 3,94% в год, ОШ 0,89, 95% ДИ 0,8–0,0998, $p = 0,047$). Инфаркт миокарда развивался с одинаковой частотой в обеих группах.

Еще одним преимуществом терапии апиксабаном оказалось меньшее количество геморрагических осложнений: частота первичной конечной точки по безопасности (большие кровотечения по критериям ISTH) в группе апикса-

бана составила 2,13% в год, в группе варфарина – 3,09% в год (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,60–0,90, $p < 0,001$) (рис. 5). Частота желудочно-кишечных кровотечений между группами не различалась.

Частота первичной конечной точки была ниже в группе апиксабана во всех заранее определенных подгруппах пациентов. Что касается безопасности, преимущества апиксабана по частоте больших кровотечений у больных с умеренным или тяжелым нарушением функции почек были выражены сильнее, чем в общей когорте. У пациентов с сахарным диабетом частота больших кровотечений была одинакова в группах апиксабана и варфарина. Важно отметить, что апиксабан был эффективнее и безопаснее варфарина независимо от возраста пациентов (в т. ч. у больных старше 75 лет).

В дальнейшем результаты исследования ARISTOTLE дополнительно анализировались в различных направлениях. Так, было показано, что преимущества апиксабана по эффективности и безопасности не зависят от времени, в течение

РИСУНОК 4. Риск развития инсульта/системной тромбоэмболии у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или варфарином (ARISTOTLE)

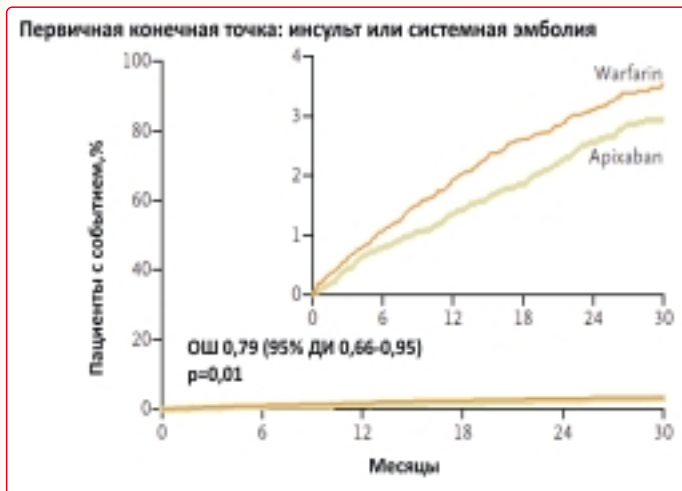
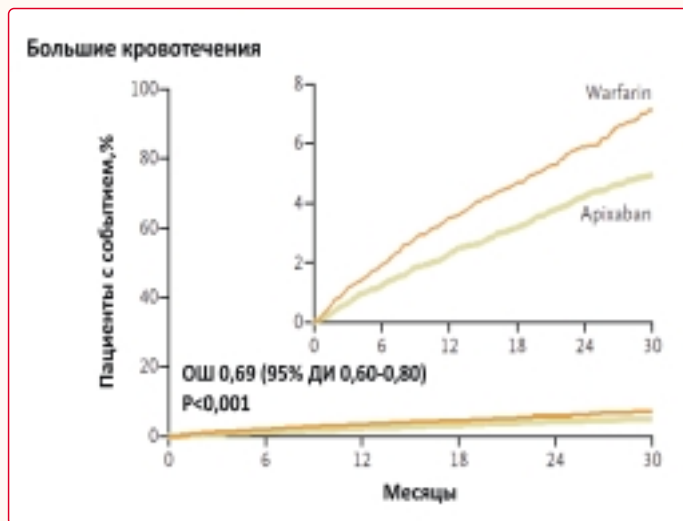


РИСУНОК 5. Риск развития больших кровотечений у пациентов с ФП на фоне терапии апиксабаном или варфарином (ARISTOTLE)



которого у пациентов группы сравнения МНО находилось в целевом диапазоне [11]. Отдельно анализировалась когорта пациентов, перенесших ранее инсульт или ТИА. Было показано, что у данной группы пациентов апиксабан сохраняет все преимущества, выявленные в общей популяции [12]. Порядка 20–25% пациентов, включенных в исследование ARISTOTLE, помимо антикоагулянта принимали аспирин, что ассоциировалось с увеличением риска кровотечений. Однако преимущества апиксабана в отношении риска инсульта, больших кровотечений и общей смертности сохранялись независимо от сопутствующего приема аспирина [13].

ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, В КОТОРЫХ ПРИЕМ АПИКСАБАНА МОЖЕТ ИМЕТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

Несмотря на отсутствие исследований, напрямую сравнивающих НОАК между собой, было выполнено множество анализов в под-

группах, post-hoc анализов и мета-анализов, опираясь на результаты которых можно с некоторой степенью приближения выделить подгруппы пациентов, у которых апиксабан, по-видимому, может иметь некоторые преимущества.

Пациенты с нарушенной функцией почек. Апиксабан преимущественно экскретируется билиарной системой, почки выводят не более 25% препарата. Анализ в подгруппах в рамках исследования ARISTOTLE показал, что

апиксабан эффективнее варфарина предотвращает инсульт независимо от почечной функции, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин преимущества апиксабана по снижению частоты больших кровотечений выражены в наибольшей степени. В исследовании ARISTOTLE включались пациенты с клиренсом креатинина более 25 мл/мин [4].

Ривароксабан экскретируется почками на 35%. В исследовании ROCKET-AF в подгруппе пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл ривароксабан был сопоставим с варфарином по показателям эффективности и безопасности (за исключением геморрагических инсультов, частоту которых ривароксабан снижал так же, как и во всей популяции). Клиренс креатинина менее 30 мл/мин был критерием исключения в данном исследовании [3].

Дабигатран экскретируется почками на 80%. Препарат не испытывался у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Согласно результатам исследования RE-LY эффектив-

ность и безопасность обеих доз дабигатрана практически не зависела от почечной функции [2]. Однако при проведении дополнительного анализа результатов исследования с пересчетом клиренса креатинина по формуле СКД-ЕРП оказалось, что наилучший спектр безопасности обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином проявляется у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 80 мл/мин) [14]. Таким образом складывается впечатление, что в когорте пациентов с клиренсом креатинина (25)30–50 мл/мин аписабан может быть препаратом выбора.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования фармакокинетики аписабана у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), которым на постоянной основе выполняется гемодиализ. Оказалось, что в такой ситуации аписабан может быть назначен в полной дозе — 5 мг 2 раза в сутки (дозу следует снижать до 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов 80 лет и старше либо имеющих массу тела менее 60 кг) [15]. По результатам этого исследования были внесены соответствующие поправки в американскую инструкцию по применению препарата [16].

Пациенты с высоким риском кровотечений. Пациентам данной категории, по-видимому, предпочтительнее назначать аписабан или дабигатран в низкой дозе, поскольку такие режимы профилактики тромбоэмболических осложнений ассоциируются с наименьшим риском больших кровотечений. Эти же лекарства вызывают наименьшее количество желудочно-кишечных кровотечений и эпизодов диспепсии различной степени тяжести [2, 4]. Поэтому больные с ФП и анамнезом эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ могут иметь преимущества при назначении аписабана или дабигатрана в низкой дозе. Однако при выборе конкретного препарата

риск кровотечения следует соотносить с риском ишемических осложнений и иметь в виду меньшую эффективность низкодозового режима приема дабигатрана.

Пожилые пациенты (старше 75 лет). С возрастом у пациентов с ФП значительно повышается риск ТЭО [17]. Существуют данные, демонстрирующие значительную клиническую пользу применения варфарина у пожилых пациентов [18]. Также показано, что большая часть инсультов происходит именно у пожилых больных, которые не получают антикоагулянтной терапии [19]. Тем не менее чем старше становится пациент, тем меньше шансов, что врач назначит ему антикоагулянт. Как правило, практикующие кардиологи объясняют это полипрагмазией, высоким риском падения и вообще потенциально большим риском кровотечений. Однако многие из этих проблем значительно преувеличены: так, было подсчитано, что, для того чтобы вероятность геморрагического инсульта нивелировала пользу от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в год [20]. Тем не менее не стоит забывать, что с возрастом действительно увеличивается риск геморрагических осложнений. Таким образом пожилые пациенты — контингент больных, для которых необходимо выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянт, удобный в использовании.

P. Sardar и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, оценивающего эффективность и безопасность НОАК у пожилых пациентов [21]. Было показано, что у пациентов с ФП старше 75 лет ривароксабан безопаснее, чем варфарин, при сходных показателях эффективности, дабигатран (оценивались обе дозы одновременно) эффективнее варфарина, но большие кровотечения происходят с той же частотой, а вот аписабан у пожилых пациентов реже варфарина вызывает и инсульты, и большие кровотечения.

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

Кардиоверсия. Эффективность и безопасность апиксабана во время кардиоверсии не изучались в рамках специально спланированного протокола. Post-hoc анализ результатов исследования ARISTOTLE [22] показал, что оба варианта антикоагулянтной терапии (и варфарин, и апиксабан) в равной степени обеспечивают безопасную кардиоверсию. Всего за время проведения исследования было выполнено 743 процедуры восстановления синусового ритма у 540 пациентов. К моменту проведения кардиоверсии данные ЧП-ЭХОКГ были доступны у 171 пациента (86 получали апиксабан, 85 — варфарин). У принимающих варфарин пациентов, которым проводилась кардиоверсия, доля времени пребывания МНО в целевом диапазоне в среднем составила 59%. На момент кардиоверсии антикоагулянт получали 80% пациентов группы варфарина и 84% пациентов группы апиксабана. В течение 30 дней после процедуры восстановления синусового ритма не было зарегистрировано ни одного инсульта. В каждой подгруппе произошло по одному ИМ и по одному большому кровотечению; было зарегистрировано по два случая смерти в каждой группе. Безусловно, ограничением этого анализа являются недостаточная статистическая мощность и отсутствие рандомизации. Тем не менее в соответствии с рекомендациями АНА/АСС/НRS 2014 г. применение апиксабана для профилактики ТЭО в течение 3 нед. до плановой кардиоверсии и 4 нед. после у пациентов с пароксизмом ФП длительностью более 48 ч признано возможным (класс рекомендаций — IIa, уровень доказанности B). Возможность проведения кардиоверсии на фоне терапии апиксабаном отражена также в обновленной версии европейской инструкции по применению препарата [23].

Поскольку у пациента, получавшего до кардиоверсии апиксабан, невозможно измерить

МНО и убедиться в том, что больной действительно принимал препарат, следует очень тщательно беседовать с пациентом, оценивая приверженность к терапии. В случае возникновения сомнений в адекватной антикоагуляции перед кардиоверсией целесообразно выполнить ЧП-ЭХОКГ.

С июля 2014 г. проводится набор пациентов в протокол EMANATE (открытое рандомизированное исследование, целью которого является сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина при плановой кардиоверсии; планируется включить 1500 пациентов) [24].

Радиочастотная катетерная абляция по поводу ФП. В настоящее время катетерную абляцию по поводу ФП рекомендовано проводить на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии варфарином [25]. Такая тактика связана с меньшим числом ишемических осложнений процедуры при сопоставимой частоте тампонады сердца. Простая экстраполяция данных, полученных на фоне применения варфарина, на применение НОАК не оправдана. Так, недавно был опубликован мета-анализ 17 обсервационных и 1 рандомизированного исследования ($n = 5513$), сравнивающий применение варфарина и дабигатрана во время РЧА. Оказалось, что на фоне использования дабигатрана риск перипроцедурального ишемического инсульта достоверно выше, чем у получающих варфарин (ОШ 3,94, 95% ДИ 1,54—10,08) при одинаковой частоте больших кровотечений, случаев тампонады сердца и гематом в паховой области [26].

Данные о проведении РЧА на фоне апиксабана ограничены небольшим ретроспективным наблюдательным исследованием [27], в котором оценивались результаты проведения абляции на фоне постоянной терапии апиксабаном ($n = 105$) или варфарином ($n = 237$). В течение 30 сут. после РЧА был зарегистриро-

ТАБЛИЦА 3. Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов с ФП, нуждающихся в постоянном приеме пероральных антикоагулянтов

Риск кровотечения	Клиническая ситуация	Риск ТЭО	Рекомендованный режим антитромботической терапии
Низкий или умеренный (HAS-BLED 0-2)	Стабильная ИБС	Умеренный (CHA ₂ DS ₂ -VASC 1 у мужчин) или высокий (CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2)	Как минимум 4 нед. (не более 6 мес.): тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). У больных умеренного риска ТЭО, обусловленного только наличием ИБС, сразу можно назначать двойную терапию АК + антиагрегант. Пожизненно: АК*
	ОКС	Умеренный (CHA ₂ DS ₂ -VASC 1 у мужчин) или высокий (CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2)	6 мес.: тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут независимо от типа стента. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). Пожизненно: АК*
Высокий (HAS-BLED ≥3)	Стабильная ИБС	Умеренный (CHA ₂ DS ₂ -VASC 1 у мужчин)	12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут. Пожизненно: АК*
		Высокий (CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2)	4 нед.: тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). Пожизненно: АК*
	ОКС	Умеренный (CHA ₂ DS ₂ -VASC 1 у мужчин) или высокий (CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥2)	4 нед.: тройная терапия АК + клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75—100 мг/сут независимо от типа стента. До 12 мес.: АК + клопидогрел 75 мг/сут (или аспирин 75—100 мг/сут). Пожизненно: АК*

АК — пероральный антикоагулянт, в т. ч. апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки.
* У пациентов очень высокого риска возможна комбинация АК с одним антиагрегантом.

ван 1 эпизод тромбоэмболических осложнений в группе варфарина (0,4%); большие кровотечения произошли у 1% больных каждой группы. Таким образом, значимых различий между группами выявлено не было.

В декабре 2014 г. стартовало открытое рандомизированное многоцентровое исследова-

ние AXAFA, целью которого является сравнение непрерывного использования варфарина и апиксабана во время РЧА по поводу ФП. Завершение исследования планируется к октябрю 2017 г. [28].

ИБС: стабильное течение, плановое чрескожное коронарное вмешательство, ОКС.

Специально спланированных исследований для изучения апиксабана у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС не проводилось. В исследовании ARISTOTLE входило достаточное количество пациентов с ИБС (36,4%), и исходы в этой страте больных у принимающих апиксабан соответствовали тенденциям, выявленным во всей популяции [4]. 34,2% больных с ИБС получали аспирин, но сопутствующая терапия не оказывала влияния на показатели эффективности апиксабана и варфарина, несколько увеличивая риск кровотечений в обеих группах [13]. На этом основании экспертами мировых сообществ рекомендовано использование апиксабана в виде монотерапии у пациентов со стабильной ИБС (стабильная стенокардия напряжения; ОКС или плановое ЧКВ более 12 мес. назад). По-видимому, в ряде случаев у пациентов очень высокого риска все же предпочтительно использовать комбинацию антикоагулянта и антиагреганта (аспирина или клопидогрела). Речь идет о таких ситуациях, например, как перенесенное стентирование ствола левой коронарной артерии, стентирование проксимального сегмента передней нисходящей артерии, проксимальное бифуркационное стентирование, повторные ИМ и т. п. (класс рекомендаций — IIb) [29].

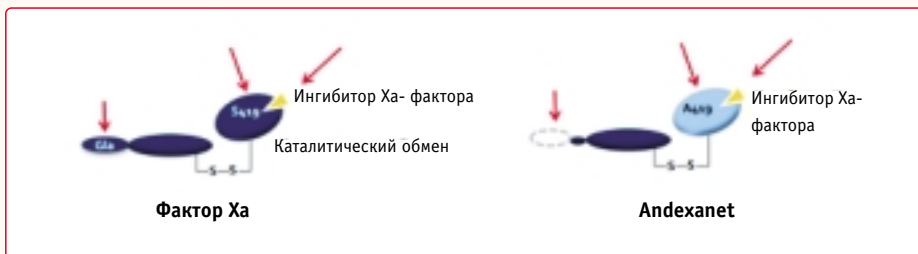
В 2014 г. был опубликован рекомендательный документ ряда кардиологических сообществ (European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association of Acute Cardiac Care (ACCA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)) [29], перламентирующий применение НОАК у пациентов с ФП, ОКС и/или ЧКВ. Пересмотр рекомендаций основывался в основном на данных регистров (включавших множество небольших когортных исследований, часто — ретро-

спективных) и результатах небольшого рандомизированного исследования WOEST, продемонстрировавшего преимущества двойной терапии (варфарин + клопидогрел) над тройной (варфарин + клопидогрел + аспирин) у пациентов с ФП, которым было выполнено ЧКВ [30].

Основная мысль этих рекомендаций — максимальное сокращение длительности тройной антитромботической терапии, переход на двойную терапию (пероральный антикоагулянт + антитромбоцитарный препарат, предпочтительно клопидогрел). Длительность тройной терапии зависит от ряда факторов, в первую очередь от риска кровотечения (оцененный по шкале HAS-BLED), ТЭО и наличия обострения ИБС. В качестве антикоагулянта наравне с варфарином (при условии хорошего контроля МНО, TTR >70%) рекомендованы НОАК (в том числе апиксабан). Если выбор пал на НОАК, их следует использовать в наименьших дозах, тестированных для лечения пациентов с ФП (в случае апиксабана — 2,5 мг 2 раза в день). НОАК не следует применять у пациентов с механическими протезами клапанов сердца или при наличии умеренного/тяжелого стеноза митрального клапана. В качестве компонента комбинированной антитромботической терапии не следует использовать тикагрелор или празугрел, поскольку эти препараты никогда не исследовались в комбинации с НОАК (возможно, исключение стоит делать для пациентов с доказанным тромбозом стента). В *таблице 3* суммированы основные положения рекомендаций.

Если НОАК применялись до планового ЧКВ, целесообразны их отмена на 48 ч и использование стандартного протокола антикоагулянтной поддержки ЧКВ с применением парентеральных антикоагулянтов. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в случае ранней инвазивной стратегии (ЧКВ в первые 24 ч) или у

РИСУНОК 6. Andexanet alfa
(генно-инженерная версия человеческого фактора Ха)



пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST также может быть целесообразно прервать прием НОАК перед эндоваскулярным вмешательством, в случае необходимости дополнительно вводить НФГ или бивалирудин во время процедуры. У пациентов с ОКС низкого риска, которым ЧКВ в первые сутки не выполняется, может быть целесообразно прерывание лечения НОАК на 36–48 ч с переходом на эноксапарин.

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИДОТ

Уязвимым местом аписабана (как и других НОАК) является отсутствие специфических антидотов, разрешенных для клинического использования. Однако в этом направлении сделаны многообещающие шаги. Осенью 2014 г. были доложены результаты испытания универсального антидота ингибиторов Ха-фактора Andexanet alfa (PRT064445) у здоровых добровольцев, принимающих аписабан (исследование III фазы ANNEXATM-A) [31]. Andexanet alfa (AnXa) представляет собой молекулу каталитически неактивного модифицированного человеческого рекомбинантного Ха- фактора (рис. 6), которая высокоаффинно связывает молекулы прямых и непрямых ингибиторов Ха- фактора.

Исследование ANNEXATM-A двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое. В освещаемой ниже части исследования тестировалось болюсное введение антидота. Пациенты (n = 34) в возрасте 50–75 лет были рандомизированы в соотношении 3:1 к введению AnXa или плацебо. Все пациенты получали аписабан 5 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней. На 4-й день терапии через 3 ч после приема последней дозы аписабана (в предполагаемый период максимальной концентрации аписабана в плазме) в/в болюсно вводилось 400 мг AnXa либо плацебо.

Через 2–5 мин после введения антидота антикоагулянтная активность аписабана (измеренная по анти-Ха активности) снижалась в среднем на 94%. Снижение анти-Ха активности коррелировало со значительным снижением концентрации свободного аписабана в плазме, что соответствует механизму действия антидота. AnXa восстанавливал уровень генерации тромбина до исходного уровня (предшествующего лечению аписабаном). За время наблюдения (43 дня после рандомизации) неблагоприятных событий, тромбозов не регистрировалось. Не было выявлено антител к факторам X или Ха.

В ближайшее время планируется проведение исследования фазы 3b/4 с участием паци-

ентов, получающих апиксабан в связи с ФП, с регистрацией клинических исходов [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апиксабан является альтернативой варфарину в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, превосходя его по ря-

ду показателей эффективности и безопасности. Кроме того, данный препарат удобнее в использовании. Есть основания полагать, что перечисленные качества апиксабана будут способствовать увеличению частоты назначения пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП и высоким риском ТЭО, снижая риск инсульта в популяции.



ИСТОЧНИКИ

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991; 22(8): 983–8.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361(12): 1139–51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365(10): 883–91.
4. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
5. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart
6. Disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thrombosis and haemostasis* 2013; 110(6): 1087–107.
7. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*, 2008; 1(2): 84–91.
8. Gallego P, Roldan V, Marin F, et al. SAME-TTR score, time in therapeutic range and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*, 2014.
9. Azoulay L, Dell’Aniello S, Simon TA, et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *EurHeart J*, 2014; 35(28): 1881–7.
10. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, et al. Relationship of the SAMETT2R2score to poor quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*, 2014.
11. S. J. Connolly, JEikelboom, C Joyner, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 806–81.
12. L Wallentin L, RD. Lopes RD, M Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of Predicted INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2013; 127: 2166–2176.
13. Easton JD, Lopes RD, Bahit M, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *The Lancet Neurology*, Volume 11, Issue 6, 503–511.
14. JH. Alexander, RD. Lopes, I Thomas et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*, (2014), 35: 224–232.
15. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*, 2014; 129(9): 961–70.
16. Wang X, Tirucherai G, Hlgen A, et al. Apixaban pharmacokinetics in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014; 1: 187. Abstract.
17. Инструкция по применению препарата ELIQUIS (США) http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf
18. Langenberg M, Hellemons BS, van Ree JW, et al. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ*, 1996; 313(7071): 1534.
19. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 2009; 151(5): 297–305.
20. Palareti G, Salomone L, Cavazza M, et al. Stroke/thromboembolism and intracranial hemorrhage in a ‘real world’ atrial fibrillation population: The CAFBO STUDY (Complications of Atrial Fibrillation in the BOlogna area). *Chest*, 2014.

21. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*, 1999; 159(7): 677–85.
22. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2014; 62(5): 857–64.
23. G Flaker, RD. Lopes, SM. Al-Khatib et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation. *JACC*, 2014, Vol. 63, No. 11, 2014: 1082–7.
24. Инструкция по применению препарата Eliquis, Великобритания. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27220/SPC/Eliquis+5+mg+film-coated+tablets>.
25. Пресс-релиз Bristol-Myers Squibb и Pfizer от 17.07.2014 <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-and-pfizer-announce-enrollment-first-patient-phase-iv-emanate-tri>.
26. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 АНА/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014; 130: e199–e267. doi:10.1161/CIR.0000000000000041.
27. Sardar, Partha et al. Meta-Analysis of Risk of Stroke or Transient Ischemic Attack With Dabigatran for Atrial Fibrillation Ablation. *American Journal of Cardiology*, Volume 113, Issue 7: 1173–1177.
28. Tomoyuki Nagao, Yasuya Iden, Masayuki Shimano et al. Efficacy and Safety of Apixaban in the Patients Undergoing the Ablation of Atrial Fibrillation. *PACE*, 2015; 38:155–163.
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227550>.
30. Task Force M, Lip GY, Windecker S, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular
31. This article is protected by copyright. All rights reserved. Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
32. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013; 381: 1107–1115.
33. Слайды к докладу Mark Crowther на научной сессии Американского общества сердца 2014 г. «ANNEXA™-A: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Demonstrating Reversal of Apixaban-Induced Anticoagulation in Older Subjects by Andexanet alfa (PRT064445), a Universal Antidote for Factor Xa (fXa) Inhibitors».
34. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469639.pdf.
35. Пресс-релиз компаний Portola, Bristol-Myers Squibb и Pfizer от 17.04.2014. <http://news.bms.com/press-release/portola-bristol-myers-squibb-and-pfizer-announce-statistically-significant-results-fir>.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПОВТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ.

ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ PEGASUS-TIMI 54

О.В. Аверков

Российский университет дружбы народов и городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова, г. Москва

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной более половины летальных случаев в России. Среди них ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда являются одними из наиболее значимых, ассоциированных с высокой летальностью. Особого внимания требует ведение пациентов в течение ближайшего года после перенесенного инфаркта миокарда. В этот период вероятность рецидива, развития других ишемических событий и сердечной смерти особенно высока, в связи с чем считается оправданным сочетанное применение двух антиагрегантов. В настоящей статье рассматривается эффективность длительного усиления действия ацетилсалициловой кислоты эффектами тикагрелора в рамках вторичной профилактики ишемических событий у больных, перенесших ИМ (по данным исследования PEGASUS-TIMI 54).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, повторное ишемическое событие, двойная антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, тикагрелор

Агрессивное подавление активности тромбоцитов с помощью нескольких средств, влияющих на эту активность, начатое в острый период инфаркта миокарда (ИМ), ведет к снижению риска повторных ишемических событий и смерти. Традиционно сочетанное применение двух антиагрегантов считается оправданным в течение первого года от развития ИМ, когда угроза рецидива, других ишемических событий и сердечной смерти особенно высока. По истечении этого времени рекомендуется ограничиться длительным (при приемлемой переносимости — пожизненным) лечением ацетилсалициловой

кислотой (АСК). Однако риск повторных ишемических событий, несмотря на прием АСК и другие вторично-профилактические мероприятия, у больных, переживших ИМ, остается высоким в течение более длительного времени.

Считается, что значительная доля больных, переживших ИМ и не имевших его рецидива в течение первого года наблюдения, в последующем имеет высокие шансы на повторный ИМ, ишемический инсульт или смерть от заболевания сердца. Попытки снизить эти шансы, усилив действие аспирина другим антитромбоцитарным средством, сопряжены с непростым балансированием между желаемым снижени-

ем риска ишемических событий и неизбежным увеличением риска кровотечений.

В марте 2015 г. на конгрессе Американской коллегии кардиологов были представлены и одновременно опубликованы в журнале *New England Journal of Medicine* [1] результаты достаточно успешного длительного усиления действия АСК эффектами тикагрелора в рамках вторичной профилактики ишемических событий у больных, перенесших ИМ. В исследование PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 — Предотвращение сердечно-сосудистых событий у больных с предшествовавшими сердечными приступами, используя тикагрелор на фоне аспирина) были включены 21 162 больных.

К КОМУ ОТНОСЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ PEGASUS-TIMI 54? [2]

В исследование вошли больные старше 50 лет. У них должен был быть документированный, предположительно спонтанный (случившийся в результате разрыва атеросклеротической бляшки, а не в результате повышения потребности миокарда в кислороде) ИМ. От даты развития этого ИМ должно было пройти не менее 1 и не более 3 лет. Кроме ИМ у каждого больного должен был быть как минимум один дополнительный фактор риска: возраст старше 65 лет, требующий медикаментозного лечения сахарный диабет, еще один спонтанный ИМ в прошлом, хроническое нетерминальное нарушение функции почек (клиренс креатинина, определенный по Кокрофту — Голту менее 60 мл/мин). Еще одним возможным фактором риска были ангиографические указания на многососудистое поражение коронарных артерий, под которым понимали сте-

нозы более 50% в сосудах в бассейне двух и более артерий сердца: передней нисходящей, огибающей, правой или промежуточной ветви. Допускалось поражение названной артерии, ее ветви или шунта, идущего к ней. Все включенные в исследование больные должны были подписать письменное информированное согласие и получать АСК в дозе 75—150 мг в сутки. У женщин с возможностью деторождения требовалось исключить наличие беременности и получить согласие воздерживаться от беременности, используя адекватную контрацепцию весь период исследования. Нельзя было включить в исследование больных с плановым использованием блокатора АДФ-рецепторов (клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) и другие антитромбоцитарные средства (дипиридамол, цилостазол), с планируемой реваскуляризацией сосудов головного мозга или периферических артерий. Весь период исследования больные не должны были получать внутрь или парентерально сильные ингибиторы цитохрома P450 3 A (СУР3А), субстраты СУР3А с узкими терапевтическими индексами, сильные индукторы СУР3А. Согласно протоколу исследования список таких лекарств включал: кетоконазол, интраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин (допускалось использование эритромицина и азитромицина), нефазодон, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атаназавир, циклоспорин, хинидин, симвастатин (в дозе более 40 мг) или ловастатин (в дозе более 40 мг), рифампин/рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал. Нельзя было включить в исследование больного, употребляющего более 1 л грейпфрутового сока в день. Не допускалось включение больных с хроническим приемом антикоагулянта внутрь или хроническим лечением низкомолекулярным гепарином (для лечения венозного тромбоза, но не в профилактической дозе). Не подходили в ис-

следование больные с известными геморрагическим диатезом и нарушениями свертываемости крови, внутричерепным кровотечением в прошлом, опухолями центральной нервной системы, внутричерепными сосудистыми аномалиями (аневризмы, артериовенозные мальформации), внутричерепными операциями или операциями на спинном мозге в ближайшие 5 лет, желудочно-кишечным кровотечением в ближайшие 6 мес. или с большой операцией в ближайшие 30 дней. Критериями исключения были ишемический инсульт в прошлом, повышенный риск событий, вызванных брадикардией (синдром слабости синусового узла, АВ-блокада 2-й или 3-й степени) при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма, операция аортокоронарного шунтирования в ближайшие 5 лет (исключение — больные, перенесшие спонтанный ИМ после шунтирования). Нельзя было взять в исследование больных с известной болезнью печени (асцит или с признаками коагулопатии), с почечной недостаточностью, требующей диализа, или с потенциальным диализом в период исследования, ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года и женщин, кормящих грудью. У включаемых в PEGASUS-TIMI 54 больных не должно было быть состояний, делающих участие в исследовании небезопасным или неподходящим. В качестве примера такого состояния в протоколе приведена активная злокачественная опухоль (с исключением в виде опухолей кожи — базальноклеточных или из чешуйчатых клеток). Больной, участвующий в исследовании, не должен был иметь алкогольной или наркотической зависимости (состояний, влияющих на способность больного следовать процедурам исследования). Не подходили для участия в PEGASUS-TIMI 54 больные, уже получавшие тикагрелор в рамках ранее проведенных исследований с этим препаратом.

Среди заранее оговоренных ограничений, накладываемых на больных в период исследования, следует указать воздержание от донорства (крови или костного мозга).

ЧТО ПРОИСХОДИЛО С БОЛЬНЫМИ, ОТОБРАННЫМИ В PEGASUS-TIMI 54?

В период с октября 2010 по май 2013 г. в 1161 медицинском учреждении, расположенном в 31 стране, было рандомизировано в общей сложности 21 162 пациента. 20 942 из них (99,0%) получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Медиана времени с момента инфаркта миокарда, послужившего основанием для включения в исследование, составляла 1,7 года.

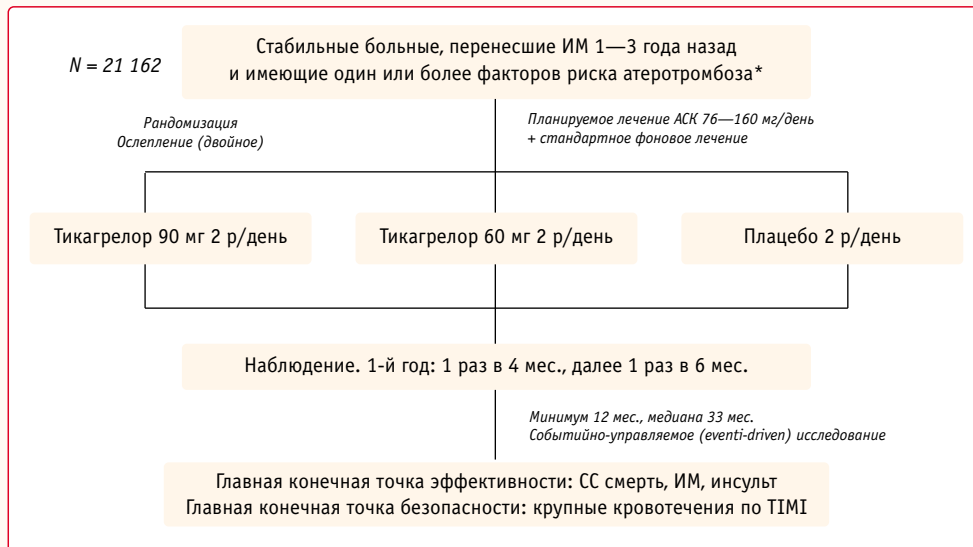
Соответствующие критериям исследования больные были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в три группы (*рис. 1*): получавшие тикагрелор 90 мг 2 раза в день, получавшие тикагрелор 60 мг 2 раза в день и получавшие плацебо тикагрелора 2 раза в день.

Амбулаторное наблюдение за больными продолжалось около 3 лет. Медиана длительности наблюдения составила 33 мес., минимум — 12 мес., максимум — 48 мес. Прерванное наблюдение (отзыв согласия и потерянные для наблюдения больные), способное ослабить результаты исследования, встречалось с очень низкой частотой. Доля больных, досрочно прекративших прием исследуемого препарата, представлена на *рисунке 2*. Она была существенно выше у больных, рандомизированных к лечению тикагрелором, где приближалась к 30%.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Формально основная цель исследования в виде демонстрации преимущества тикагрело-

РИСУНОК 1. Схема исследования PEGASUS-TIMI 54



* >65 лет, диабет, 2-й ИМ, многососудистая КБС, хроническое нарушение функции почек.

КБС — коронарная болезнь сердца, СС смерть — сердечно-сосудистая смерть.

РИСУНОК 2. Итоги исследования

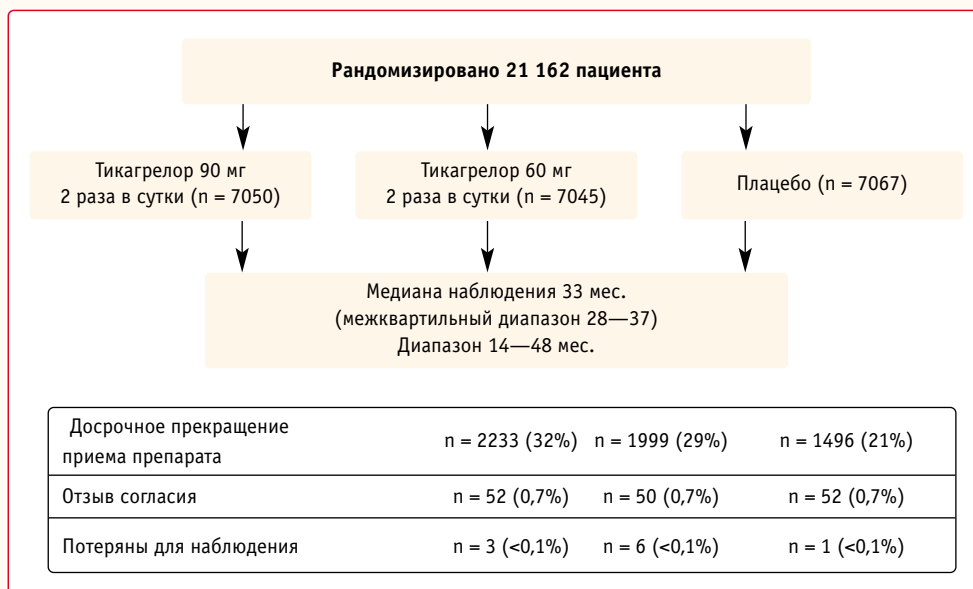


ТАБЛИЦА 1. Основные результаты сравнения эффективности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 р/д N = 7050; n (%)	Тикагрелор 60 мг 2 р/д N = 7045; n (%)	Плацебо N = 7067; n (%)	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 р/с в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 мг 2 р/с в сравнении с плацебо
	<i>Первичная конечная точка при оценке эффективности</i>				
СС смерть, ИМ или инсульт	493 (7,85)	487 (7,77)	578 (9,04)	0,85 (0,75—0,96) P = 0,008	0,84 (0,74—0,95) P = 0,004
<i>Вторичные конечные точки</i>					
СС смерть	182 (2,94)	174 (2,86)	210 (3,39)	0,87 (0,71—1,06) P = 0,15	0,83 (0,68—1,01) P = 0,07
Смерть от всех причин	326 (5,15)	289 (4,69)	326 (5,16)	1,00 (0,86—1,16) P = 0,99	0,89 (0,76—1,04) P = 0,14
<i>Другие конечные точки при оценке эффективности</i>					
Инфаркт миокарда	275 (4,40)	285 (4,53)	338 (5,25)	0,81 (0,69—0,95) P = 0,01*	0,84 (0,72—0,98) P = 0,03*
Все инсульты	100 (1,61)	91 (1,47)	122 (1,94)	0,82 (0,63—1,07) P = 0,14*	0,75 (0,57—0,98) P = 0,03*
Ишемический инсульт	88 (1,41)	78 (1,28)	103 (1,65)	0,85 (0,64—1,14) P = 0,28*	0,76 (0,56—1,02) P = 0,06*
* Указаны номинальные значения p; p < 0,026 в данном исследовании свидетельствует о статистической значимости.					

ра перед плацебо на уровне главной конечной точки была достигнута. Применение тикагрелора в любой из двух дозировок привело к значимому снижению частоты событий главной конечной точки (табл. 1, рис. 3). Частота этих событий в период исследования составила 7,85% в группе тикагрелора в дозе 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора в дозе 60 мг и 9,04% в группе плацебо (отношение рисков (ОР) для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо равно 0,85, 95% ДИ 0,75 — 0,96, P = 0,008; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо составило 0,84, 95% ДИ 0,74 — 0,95, P = 0,0043). Достигалось это снижение в основном за счет убедительного влияния тикагрелора на вероятность повторного инфаркта миокарда (рис. 3). В группе меньшей дозы тикагрелора

было отмечено еще и достоверное снижение риска инсульта. Снижение риска инсульта в сравнении с плацебо в группе большей дозы тикагрелора было статистически незначимым, как и снижение риска сердечно-сосудистой смерти в обеих группах активного лечения (рис. 3).

Результаты сравнения эффективности оказались достаточно однородными. Данные в отношении главной конечной точки эффективности для обеих дозировок тикагрелора в выделенных подгруппах по возрасту, полу, типу ИМ (с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST), времени, прошедшему после индексного ИМ, наличию сахарного диабета, дозам АСК, наличию в прошлом внутрикоронарных вмешательств и географической при-

РИСУНОК 3. Сравнение эффективности двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

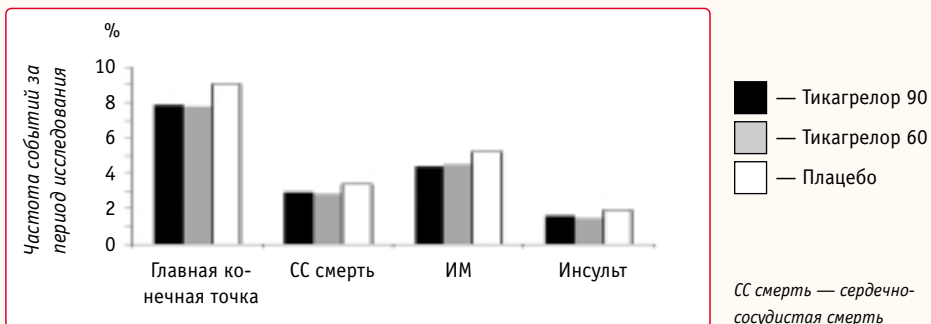


РИСУНОК 4. Сравнение геморрагической безопасности и переносимости двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

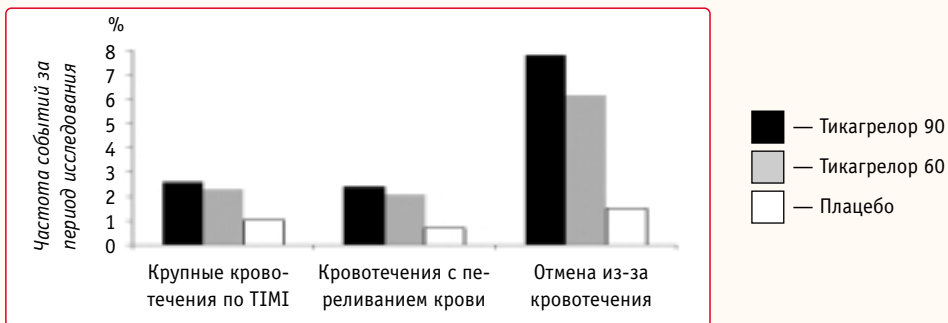


РИСУНОК 5. Негеморрагические нежелательные явления при сравнении двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

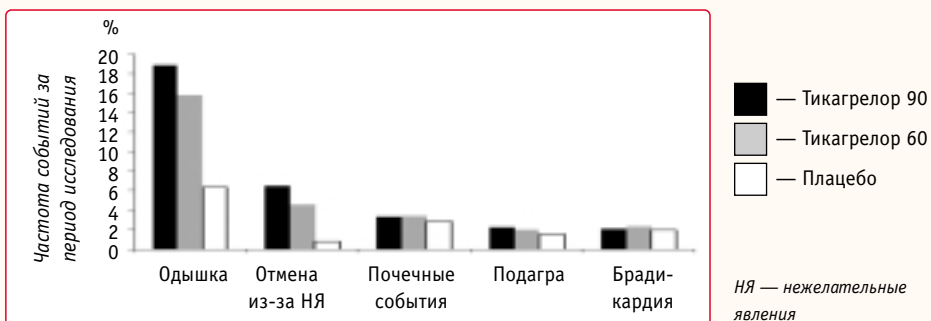


ТАБЛИЦА 2. Результаты сравнения геморрагической безопасности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 р/д N = 6988; n (%)	Тикагрелор 60 мг 2 р/д N = 6958; n (%)	Плацебо 2 р/д N = 6996; n (%)	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 р/д в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 г 2 р/д в сравнении с плацебо
<i>Первичная конечная точка безопасности</i>					
Крупные кровотечения (по ТИМІ)	127 (2,60)	115 (2,30)	54 (1,06)	2,69 (1,96—3,70) P <0,001	2,32 (1,68—3,21) P <0,001
<i>Вторичные конечные точки безопасности</i>					
Внутричерепное кровоизлияние	29 (0,56)	28 (0,61)	23 (0,47)	1,44 (0,83—2,49) P = 0,19	1,33 (0,77—2,31) P = 0,31
Геморрагический инсульт	4 (0,07)	8 (0,19)	9 (0,19)	0,51 (0,16—1,64) P = 0,26	0,97 (0,37—2,51) P = 0,94
Фатальное кровотечение	6 (0,11)	11 (0,25)	12 (0,26)	0,58 (0,22—1,54) P = 0,27	1,00 (0,44—2,27) P = 1,00
Прочие кровотечения по определению ТИМІ	66 (1,31)	55 (1,18)	18 (0,36)	4,15 (2,47—7,00) P <0,001	3,31 (1,94—5,63) P <0,001
Кровотечение с необходимостью переливания крови	122 (2,43)	105 (2,09)	37 (0,72)	3,75 (2,59—5,42) P <0,001	3,08 (2,12—4,48) P <0,001
Кровотечение, приведшее к отмене исследуемого препарата	453 (7,81)	354 (6,15)	86 (1,50)	5,79 (4,60—7,29) P <0,001	4,40 (3,48—5,57) P <0,001
Указаны номинальные значения p; p <0,026 в данном исследовании свидетельствует о статистической значимости					

надлежащие согласуются с общими результатами всего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Вполне ожидаемо частота крупных кровотечений (дефиниция ТИМІ) была выше при использовании любой из двух дозировок тикагрелора при сравнении с частотой таких кро-

вотечений в группе плацебо (табл. 2). Однако соотношение частоты крупных кровотечений в исследуемых группах выглядит удручающим (рис. 4). В группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,06%, в группах большей и меньшей дозы тикагрелора — 2,6% и 2,3%. Относительный риск для крупного кровотечения составил: для тикагрелора в дозе 90 мг в сравнении с плацебо — 2,69 (95% ДИ 1,96—3,70, p <0,001), а для тикаг-

релора в дозе 60 мг в сравнении с плацебо — 2,32 (95% ДИ 1,68—3,21, $p < 0,001$). Есть вероятность, что применение других, более чувствительных, критериев тяжести кровотечений (GUSTO, PLATO, BARC) сделает оценку геморрагической безопасности тикагрелора в этом исследовании более пессимистичной. При решении дальнейшей судьбы изучаемого вмешательства может оказаться решающим отсутствие статистически значимой разницы между группами по частоте смертельных и внутривенных кровотечений. Более того, частота смертельных кровотечений и геморрагических инсультов в каждой из двух групп активного лечения была номинально ниже, чем в группе плацебо (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПЕРЕНОСИМОСТИ ТИКАГРЕЛОРА И ПЛАЦЕБО

Как и ожидалось исходя из ранее известной информации о переносимости тикагрелора, он в любой из двух изучавшихся дозировок значительно чаще, чем плацебо, вызывал у больных одышку. Кроме того, у больных, получавших тикагрелор, чаще регистрировались события, связанные с его способностью увеличивать уровень мочевой кислоты. Как и развитие одышки, этот эффект имел заметную зависимость от дозы (рис. 5). Не было явной разницы между сравниваемыми группами больных по частоте брадикардий и событий, связанных с нарушенной функцией почек. Одышка наряду с кровотечениями стала основным поводом

для досрочного прекращения приема исследуемого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 тикагрелор претендует на место во вторичной профилактике ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. Эта претензия может быть ограничена данными по геморрагической безопасности и переносимости тикагрелора. Окончательное решение о возможности использования тикагрелора по новому для него показанию, как обычно, за разрешающими организациями и экспертными сообществами. Оснований для выхода в клиническую практику значительно больше у дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день, не уступавшей большей дозе по эффективности и лучше выглядящей при оценке безопасности и переносимости.



ИСТОЧНИКИ

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New Engl J Med*, 2015, DOI:10.156/NEJMoa1500857.
2. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014, 167: 437–44.



ПАЦИЕНТЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ИМЕЮТ СТОЙКИЙ ВЫСОКИЙ РИСК СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ¹⁻⁴

*APOLLO HEIJOON – ретроспективное историческое исследование, включившее данные о 100015 пациентах с диагнозом инфаркт миокарда из национального датского регистра за период с июля 2006 по июль 2011 года. Первичная конечная точка – риск повторного инфаркта миокарда, нефатальной ишемии или сердечно-сосудистой смерти. Кумулятивная частота событий для первичной конечной точки в течение 1 года составила 18,2%. У пациентов, у которых не было повторных сердечно-сосудистых событий в первый год, в течение последующих 3 лет риск составил 20%.

1. Jernberg T et al. Eur Heart J 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv585. 2. Maccallan D et al. Circulation 2015;131(4):434-441. 3. Nakatani D et al. Dis J 2013;37:438-448. 4. Kikkin NU et al. Am J Cardiol 2014;113:229-235.

до 20% РИСК повторных
сердечно-сосудистых
событий в первый год^{1,2}

~ 20% РИСК повторных
сердечно-сосудистых
событий в последующие
3 года^{1,1}

Что можно сделать еще,
чтобы защитить пациентов?

ВИДЕТЬ ТО, ЧТО ДРУГИЕ НЕ ВИДЯТ



AstraZeneca 

000 «АстраЗенка Фармацевтикалс» – 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел: +7 (495) 799 58 98; факс: +7 (495) 799 58 98 www.astrazeneca.ru
019 125813.011 13.04.2015. На правах рекламы.

БЫСТРЫЕ ТЕМПЫ НАСЫЩЕНИЯ ВАРФАРИНОМ — ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ЧРЕЗМЕРНОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ. МОДЕРНИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ПОДБОРА ДОЗЫ ВАРФАРИНА

Е.С. Кропачева¹, Н.Н. Боровков³, Т.В. Вавилова⁴, Н.К. Верейна⁵, Н.А. Воробьева⁶, И.С. Галкина², Л.В. Грехова⁷, А.В. Гронтовская³, А.Е. Донников², А.Б. Добровольский¹, Н.И. Жолобова⁵, К.А. Загородникова⁴, Д.А. Затейщиков⁸, О.А. Землянская¹, И.В. Зотова⁸, Г.А. Колеватова⁷, Н.В. Кох⁹, П.А. Лавринов⁶, Г.И. Лифшиц⁹, О.О. Максимова², М.О. Митрошкина¹, Е.П. Панченко¹, А.С. Рогозина⁶, С.П. Сеницын⁵, А. Слепухина⁹, О.В. Сироткина⁴, Е.В. Титаева¹, Д.Ю. Трофимов², О.Г. Федюшина³, В.С. Чулков⁵, Г.А. Цветовская⁹

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, алгоритм подбора дозы, предикторы чрезмерной гипокоагуляции

В статье на основании данных проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, проанализированы основные факторы, определяющие безопасность подбора поддерживающей дозы препарата. Выявлено, что достижение первого значения МНО $\geq 2,0$ на 3–5-е сут. начала терапии варфарином достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$). На основании оценки генотипа выявлена зависимость темпов насыщения варфарином от носительства аллельных вариантов *CYP2C9* и *VKORC₁*. Показано, что быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с носительством «неблагоприятного генотипа» (аллельных вариантов *CYP2C9* *2/*2, или *3/*3, или 2/*3, или аллельного варианта *AA VKORC₁*, или одновременного носительства двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC₁*). Учитывая полученные результаты, авторами сделан вывод о высокой практической значимости проведения исследования крови на МНО на 3–5-е сут. от начала терапии. На основании проведенного дискриминантного анализа выявлен клинический предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной передозировкой варфарина, — терапия амиодароном. Полученные данные легли в основу модификации существующего алгоритма подбора дозы варфарина.

¹ Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва.

² ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва.

³ Нижегородская ГМА, кафедра госпитальной терапии.

⁴ СПбГМА им. И.И. Мечникова, кафедра госпитальной терапии. Курс клинической лабораторной диагностики.

⁵ Челябинская ГМА, кафедра внутренних болезней и эндокринологии, городской отдел патологии гемостаза, ГКБ №11.

⁶ Северный филиал ФГУ Гематологического научного центра МЗ и СР РФ, Архангельск.

⁷ ОГУЗ «Кировский областной кардиологический диспансер», Вятка.

⁸ ФГУ Учебно-научный медицинский центр УДП РФ, Москва.

⁹ ИХБФМ СО РАН, лаборатория персонализированной медицины, Новосибирск.

ВВЕДЕНИЕ

Варфарин, назначаемый для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), искусственными клапанами и пороками сердца, а также для длительного лечения пациентов, перенесших венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), является основным антикоагулянтом для рутинной клинической практики [1–3]. Альтернативой варфарину являются «новые пероральные антикоагулянты», не требующие лабораторного контроля и имеющие лучший профиль безопасности. Однако варфарин не имеет альтернативы у больных с искусственными клапанами сердца, кроме того, накоплен большой клинический опыт его назначения больным с тяжелой сопутствующей патологией (в т. ч. пациентам пожилого возраста, больным с полиорганной патологией и тяжелой почечной недостаточностью). Основной сложностью терапии варфарином для врача является необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и опасность развития чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений. Понятия «средних доз варфарина» не существует, и предсказать дозу варфарина на основании только клинических факторов невозможно. В настоящее время определен ряд показателей, связанных с развитием чрезмерной гипокоагуляции, требующих уменьшения стартовой дозы варфарина: пожилой возраст, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, послеоперационный период, терапия амиодароном. Однако, несмотря на существующий алгоритм титрования дозы, значительная вариабельность доз у разных больных и колебания у одного и того же больного на протяжении терапии представляет подчас для врача большую сложность.

В настоящее время определено, что чувствительность к варфарину в значительной степени

зависит от генотипа больного. Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P-450 *CYP2C9*, а молекулой-мишенью является витамин K — эпоксид-редуктазный комплекс (*VKORC₁*). Наличие полиморфизмов *CYP2C9* и субъединицы 1 *VKORC₁* является одним из факторов, обуславливающих различия в величине индивидуальной поддерживающей дозы варфарина. Пациенты — носители так называемых медленных аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и носители генотипа *AA VKORC₁* (G3673A) обладают повышенным риском кровотечений. У них чаще отмечается развитие чрезмерной гипокоагуляции при меньшей величине поддерживающей дозы варфарина [4–7]. Полученная в последнее десятилетие информация о генетических факторах, определяющих чувствительность к варфарину, позволила предложить фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина. Хотя до настоящего времени целесообразность генотипирования перед назначением варфарина не доказана, тем не менее в инструкции по применению варфарина упоминается необходимость уменьшения стартовой дозы варфарина у пациентов — носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2/CYP2C9*3* или генотипа *AA*, или *GA* по *VKORC₁*.

В 2013 г. завершилось российское исследование Варфаген, продемонстрировавшее преимущество фармакогенетического подхода в отношении времени достижения целевых значений МНО и уменьшения частоты как бессимптомной, так и сопровождающихся кровотечениями эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в первый месяц лечения. Полученные данные позволили поставить следующие дополнительные цели, имеющие значение для практического здравоохранения:

— выявить взаимосвязь между темпами насыщения варфарином и развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$);

- проанализировать зависимость динамики повышения МНО от носительства аллельных вариантов *CYP2C9* и *VKORC₁*;
- выявить генетические и клинические предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной передозировкой варфарина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения — в исследование включались больные старше 18 лет, нуждающиеся в длительной антикоагулянтной терапии, ранее не принимавшие варфарин или принимавшие его без достижения целевых значений МНО. Показанием для терапии варфарином служили наличие факторов риска ишемического инсульта у больного с ФП, наличие искусственного клапана сердца, а также профилактика рецидивов ВТЭО после перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА). **Критерии исключения** — традиционные противопоказания к терапии варфарином и состояния, потенциально опасные развитием кровотечений при антикоагулянтной терапии.

Дизайн исследования предполагал назначение стартовой дозы варфарина 5 мг в сутки всем пациентам, контроль МНО предусматривался на 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 30-е сут. При необходимости использовался более частый контроль МНО. Продолжительность наблюдения составила 1 мес. Всем пациентам было проведено генотипирование *CYP2C9* и *VKORC₁*.

На протяжении периода наблюдения фиксировались следующие события:

- эпизоды МНО $\geq 4,0$ при подборе терапевтической дозы варфарина;
- количество дней до первого значения МНО $\geq 2,0$;
- время достижения целевого диапазона МНО (наличие двух близких значений МНО в пределах терапевтического диапазона).

Генотипирование *CYP2C9* и *VKORC₁* было проведено всем пациентам методами, основанными на полимеразной цепной реакции компанией «ДНК-технологии».

Контроль МНО. Значения МНО определялись с помощью автоматических анализаторов с использованием пары прибор/реактив: STA/Neoplastin, Sysmex CA-500/Tromborel S и ACL-7000/PT fibrinogen HS plus. Для оценки сопоставимости результатов локального определения МНО на этапе предварительной подготовки к исследованию во всех лабораториях было проведено определение показателя в двух контрольных образцах патоплазмы. Величина отклонения, рассчитанная по формуле $100 \times (\text{МНО локальное} - \text{МНО среднее}) / \text{МНО среднее}$, составила $\pm 9,9\%$ и $\pm 13,2\%$ для образцов со значением МНО 1,8 и 2,5 соответственно.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проводился с использованием системы SAS (Statistical Analysis System). Для оценки достоверности межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна — Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2 -квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовалась процедура пошагового дискриминантного анализа. Использовались общепринятые критерии достоверности различий.

Клиническая характеристика больных. Для выполнения данных целей использовались две когорты больных, сопоставимых по полу, возрасту, нозологическим характеристикам. Первую составили 136 пациентов, получавших варфарин по «стандартному алгоритму» (в стартовой дозе 5 мг с последующим титрованием под контролем МНО до достижения индивидуальной дозы) в рамках исследования Варфаген. (В исследовании приняли участие города: Архангельск, Вятка, Москва,

Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург, Челябинск). Вторую составила ретроспективная когорта больных ($n = 72$), получающих варфарин и находящихся под патронажным наблюдением в РКНПК. Необходимыми условиями включения пациента в ретроспективную группу были стартовая доза варфарина 5 мг, имеющиеся данные о значениях МНО на протяжении 1 мес. и данные о генотипировании *CYP2C9* и *VKORC1*.

Всего в исследование было включено 208 пациентов (100 мужчин и 108 женщин) в возрасте от 23 до 83 лет (средний возраст составил $65,5 \pm 10,9$ года). Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*.

Основным показанием для назначения варфарина являлась фибрилляция предсердий —

таких пациентов в исследовании было 69,7%. В соответствии с современными представлениями о стратификации риска пациенты нашего исследования могут быть отнесены к категории высокого риска инсульта. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил $3,4 \pm 1,3$. Вторым по частоте встречаемости показанием для назначения варфарина был перенесенный ТГВ или ТЭЛА (23,6% пациентов). Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречалась артериальная гипертония (у подавляющего большинства пациентов) и ИБС, имевшаяся практически у каждого третьего больного. Наличие сопутствующих заболеваний печени или почек с нарушением функции суммарно встречалось не более чем у 15% пациентов.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего
Возраст, лет (M ± SD)	65,5 ± 10,9
Возраст >75 лет (%)	10,6
Мужчины/женщины (%)	48,1/51,9
Фибрилляция предсердий (%)	69,7
Тромбоз глубоких вен/тромбоз эмболия легочной артерии (%)	23,6
Искусственный клапан сердца (%)	4,3
Тромбоз левого желудочка (%)	2,4
Для больных с ФП средний балл по шкале CHA ₂ DVA ₂ Sc-Vasc (M ± SD)	3,4 ± 1,3
Наличие ИИ/ТИА/СЭ в анамнезе (%)	17,3
Хроническая сердечная недостаточность (%)	12,5
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	29,3
Сахарный диабет (%)	12,5
Артериальная гипертония (%)	82,7
Заболевание печени, сопровождающееся снижением белково-синтетической функции или повышением гепатоспецифических ферментов (%)	3,8
ХПН (снижение СКФ <60 мл/мин) (%)	8,6
Любое заболевание почек в анамнезе (%)	16,8
Сопутствующая терапия дигоксином (%)	9,6
Сопутствующая терапия амиодароном (%)	11,54
<i>ИИ — ишемический инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СЭ — системные эмболии, ХПН — хроническая почечная недостаточность.</i>	

ТАБЛИЦА 2. Распределение генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* у пациентов, включенных в исследование

Генотип	<i>CYP2C9</i>						Всего <i>VKORC1</i>
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
<i>VKORC1</i>							
G/G	29,8	7,2	3,37	0,48	0,96	0	41,9
G/A	30,3	8,17	4,33	2,4	1,44	0	46,64
A/A	6,73	1,92	0,96	0,48	0,96	0,48	11,53
Всего	66,83	17,29	8,66	3,36	3,36	0,48	100
<i>CYP2C9</i>							(99,98)

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено генотипирование *CYP2C9* и *VKORC1*, результаты которого представлены в таблице 2. Большинство пациентов, включенных в исследование (66,83%), являлись носителями генотипа *CYP2C9**1. Наиболее частыми аллельными вариантами были *CYP2C9* 1*2 и *CYP2C9* 1*3, на долю которых пришлось 26%. Частота аллельных вариантов *2*2, *2*3 и *3*3, как и в других исследованиях, была невелика и составила 7,2%.

При оценке генотипа *VKORC1* было выявлено, что наиболее частыми аллельными вариантами гена являются GA и GG, на долю которых приходится 46,64 и 41,9% соответственно. Частота гомозиготного полиморфизма генотипа AA *VKORC1* составила 11,53%.

Предшествующие исследования [7–9] показали, что из всех возможных вариаций полиморфизмов наиболее значимыми в отношении риска развития чрезмерной гипокоагуляции и геморрагических осложнений являются гомозиготные полиморфизмы или сочетания гетерозиготных полиморфизмов: аллельные варианты *CYP2C9* *2/*2, или *3/*3, или *2/*3, или аллельный вариант AA *VKORC1*, или одновременное носительство двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*. Процент таких больных в нашем исследовании составил 29,31%, что позволило нам объединить эту категорию, назвав ее условно «неблагоприятный генотип».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе значений МНО у больных, получавших варфарин в соответствии со стандартным алгоритмом с начальной дозой 5 мг в сутки, было выявлено, что развитие чрезмерной гипокоагуляции в течение первого месяца отмечалось у 26,9%. В данный параметр включались как бессимптомные эпизоды повышения МНО, так и сопровождавшиеся развитием кровотечений. Практически половина эпизодов была бессимптомная, а частота всех кровотечений (и больших, и малых), связанных с передозировкой варфарина, в первый месяц терапии составила 12%. Частота больших кровотечений, произошедших при МНО $\geq 4,0$, составила 3,8%.

С целью поиска предикторов развития чрезмерной гипокоагуляции при подборе дозы варфарина был проведен пошаговый дискриминантный анализ. По результатам однофакторного анализа из всех изученных клинических и генетических показателей было отобрано восемь, значение p для которых было $< 0,2$: возраст > 65 лет, генотип AA *VKORC1*, аллельные варианты *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3, сочетание генотипа *CYP2C9**1 и GG *VKORC1*, «неблагоприятный генотип» (аллельные варианты *CYP2C9* *2/*2, или *3/*3, или *2/*3, или аллельный вариант AA *VKORC1*, или одновременное носительство двух гетерозиготных полиморфизмов

CYP2C9 и *VKORC1*), терапия амиодароном, ХПН, хроническая сердечная недостаточность. Вышеперечисленные признаки были включены в пошаговый дискриминантный анализ, по результатам которого было определено следующее. Генетическими предикторами чрезмерной гипокоагуляции при подборе дозы варфарина являются генотип AA *VKORC1*, «неблагоприятный генотип», аллельные варианты *CYP2C9* 2*2, или 2*3, или 3*3 и отсутствие одновременного носительства вариантов GG *VKORC1* и *CYP2C9*1*1. Клиническим предиктором была терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения) (табл. 3).

С целью выявления взаимосвязи между темпами насыщения варфарином и развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$) нами была проанализирована зависимость развития чрезмерной гипокоагуляции от времени достижения целевых значений МНО. Было выявлено, что в группе пациентов, имевших значения МНО $\geq 4,0$ в период подбора дозы варфарина, достоверно быстрее происходило достижение антикоагулянтного эффекта. У этих больных в среднем первое значение МНО $\geq 2,0$ регистрировалось на $4,35 \pm 1,71$ сут. против $10,2 \pm 5,07$ сут. среди больных, не имев-

ших эпизодов чрезмерной гипокоагуляции ($p = 0,03$).

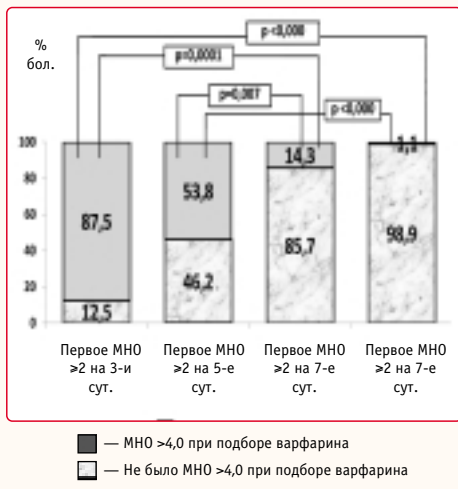
Таким образом, обнаружив, что у пациентов с быстрым темпом насыщения варфарина достоверно чаще наступает чрезмерная гипокоагуляция, мы отдельно проанализировали частоту развития эпизодов МНО $\geq 4,0$ при подборе дозы варфарина у больных при достижении первого значения МНО $\geq 2,0$ на 3-й, 5-й, 7-й день и более соответственно (рис. 1).

Была выявлена достоверная зависимость между временем достижения значения МНО $\geq 2,0$ и частотой эпизодов развития чрезмерной гипокоагуляции при подборе дозы варфарина. Достоверно чаще чрезмерная гипокоагуляция в начале лечения отмечалась у больных, имевших первое значение МНО $\geq 2,0$ на 3-и и 5-и сут. Наибольший процент случаев (87,5%) МНО $\geq 4,0$ при подборе дозы варфарина был отмечен у больных, первое значение МНО ≥ 2 у которых достигалось на 3-и сут. Достижение значения МНО $\geq 2,0$ на 7-е сут. сопровождалось развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$) лишь у 14,3% случаев, а наименьший процент значений МНО $\geq 4,0$ (1,1%) отмечался у больных, первое значение МНО $\geq 2,0$ было зарегистрировано спустя 7 и более дней от начала лечения (рис. 1).

ТАБЛИЦА 3. Предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$) при подборе дозы варфарина

Дискриминантный анализ		
Признак	F-remove	p-level
Генотип AA <i>VKORC1</i>	14,08	0,0001
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	8,09	0,004
Отсутствие одновременного носительства аллельных вариантов GG <i>VKORC1</i> и аллельного варианта <i>CYP2C9</i> 1*1	5,97	0,015
«Неблагоприятный генотип» (аллельные варианты <i>CYP2C9</i> *2/*2, или *3/*3, или 2/*3, или аллельный вариант AA <i>VKORC1</i> , или одновременное носительство двух гетерозиготных полиморфизмов <i>CYP2C9</i> и <i>VKORC1</i>)	4,15	0,042
Аллельные варианты <i>CYP2C9</i> 2*2, или 2*3, или 3*3	3,91	0,048

РИСУНОК 1. Зависимость развития передозировки варфарина (МНО $\geq 4,0$) при подборе дозы от времени достижения значения МНО $\geq 2,0$



Предполагая наличие влияния генотипа пациента на темпы насыщения варфарином, нами была проанализирована зависимость темпов достижения антикоагулянтного эффекта от генотипа *CYP2C9* и *VKORC1*.

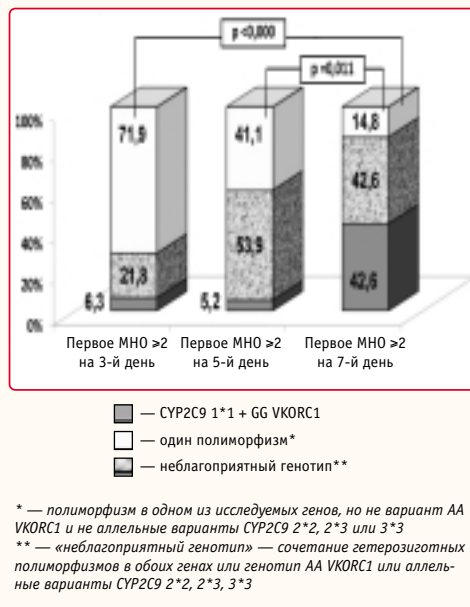
Была выявлена достоверная зависимость между генотипом и темпами насыщения варфарином. Достижение первого МНО $\geq 2,0$ на 3-и и 5-и сут. было обусловлено носительством «неблагоприятного генотипа» (аллельных вариантов *CYP2C9* *2, *CYP2C9* *3, или аллельного варианта AA *VKORC1*, или одновременного носительства двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*). Практически две трети пациентов (71,9%), имевших первое значение МНО $\geq 2,0$ на 3-и сут. терапии, были носителями «неблагоприятного генотипа», что было достоверно больше, чем число подобных пациентов среди достигнувших первого значения МНО $\geq 2,0$ на 7-й день и более. Подобная достоверная зависимость была выявлена и для больных, достигнувших первого значения МНО $\geq 2,0$ на

5-е сут. В этой группе 41,1% пациентов являлись носителями «неблагоприятного генотипа».

Обратная зависимость была выявлена у больных, первое значение МНО $\geq 2,0$ которых было зафиксировано на 7-е сут. или более от начала терапии варфарином. Подавляющее большинство пациентов имели или сочетание «дикого» генотипа *CYP2C9* и *VKORC1*, или наличие одного гетерозиготного полиморфизма. А число пациентов — носителей «неблагоприятного генотипа» в этой подгруппе было всего лишь 14,8% (рис. 2).

Таким образом, было выявлено, что быстрые темпы насыщения варфарином приводят к

РИСУНОК 2. Зависимость достижения целевых значений МНО от генотипа



развитию чрезмерной гипокоагуляции, а результаты однофакторного анализа продемонстрировали, что причиной этого является в большинстве случаев носительство полиморфных аллельных вариантов *CYP2C9* и *VKORC1*.

Для проверки значимости выявленной взаимосвязи и поиска предикторов достижения первого МНО $\geq 2,0$ на 3-и и 5-и сут. был проведен пошаговый дискриминантный анализ (табл. 4).

Предикторами достижения первого значения МНО $\geq 2,0$ на 3-и сут. терапии варфарином, приводящего к развитию чрезмерной гипокоагуляции, были следующие показатели: генотип *AA VKORC₁* как в сочетании с любым аллельным вариантом *CYP2C9*, так и сочетании с аллельным вариантом *CYP2C9*1*1* и терапия амиодароном.

Предикторами достижения первого значения МНО $\geq 2,0$ на 5-е сут. терапии варфарином, приводящего к развитию чрезмерной гипокоагуляции, были следующие показатели: генотип *AA VKORC₁*, аллельные варианты *CYP2C9 2*2*, или *2*3*, или *3*3*, отсутствие одновременно носительства вариантов *GG VKORC₁* и *1*1 CYP2C9* и терапия амиодароном.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на появление новых пероральных антикоагулянтов, для рутинной клинической

практики варфарин по-прежнему остается основным препаратом. Однако около трети — половины больных не получают пероральные антикоагулянты при наличии абсолютных показаний [2]. Причиной неназначения варфарина является не только риск кровотечений, но и сложность подбора индивидуальной дозы препарата.

Основной зоной риска является начало терапии. Несмотря на существующий алгоритм, частота развития передозировки варфарина, как бессимптомной, так и осложненной развитием кровотечений, в период подбора индивидуальной дозы остается высокой [10–14]. Среди наших пациентов, не являющихся искусственной выборкой, а представляющих собой стандартную когорту больных на приеме у врача-кардиолога, развитие чрезмерной гипокоагуляции в течение первого месяца отмечалось у 26,9% больных.

Проведенный многофакторный пошаговый дискриминантный анализ подтвердил значение генетических факторов в развитии передозировки варфарином в начале терапии, что согласуется с данными других авторов [15–18]. При этом носительство полиморфных аллель-

ТАБЛИЦА 4. Предикторы первого значения МНО $\geq 2,0$ на 3-и и 5-е сут. терапии варфарином, приводящие к развитию чрезмерной гипокоагуляции

Признак	F-remove	p-level
Предикторы первого МНО $\geq 2,0$ на 3-и сут. терапии варфарином		
Генотип <i>AA VKORC₁</i> в сочетании с любым аллельным вариантом <i>CYP2C9</i>	51,9	0,0000
Сочетание генотипа <i>AA VKORC₁</i> и аллельного варианта <i>CYP2C9*1*1</i>	20,7	0,0000
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	4,75	0,03
Предикторы первого МНО $\geq 2,0$ на 5-е сут. терапии варфарином		
Отсутствие одновременного носительства аллельных вариантов <i>GG VKORC₁</i> и аллельного варианта <i>CYP2C9*1*1</i>	12,43	0,0005
Генотип <i>AA VKORC₁</i> в сочетании с любым аллельным вариантом <i>CYP2C9</i>	12,1	0,0006
Аллельные варианты <i>CYP2C9 2*2</i> , или <i>2*3</i> , или <i>3*3</i>	11,56	0,0008
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	9,5	0,002

ных вариантов *CYP2C9* и *VKORC₁* достаточно распространено. Среди пациентов, включенных в наше исследование, частота генотипов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* составила 26%, а частота генотипа AA *VKORC₁* — 11,53%, что согласуется с рядом других работ, выполненных как в РФ, так и в странах Европы и Северной Америке [4, 17, 19–20]. Частота носительства наиболее неблагоприятного в отношении безопасности терапии сочетания полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC₁*, условно названного «неблагоприятный генотип», составила 29,31%.

Наряду с известными фактами о связи носительства аллельных вариантов *CYP2C9* и *VKORC₁* с развитием чрезмерной гипокоагуляции и кровотечения проведенный дискриминантный анализ выявил клинический предиктор передозировки варфарина. Им оказалась терапия амиодароном. Амиодарон имеет ряд клинических особенностей, принципиально важных для терапии варфарином. Амиодарон является ингибитором ряда изоферментов (*CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*), наиболее важным из которых для терапии варфарином является *CYP2C9* — основной фермент его биотрансформации. Для амиодарона характерны длительный период полувыведения и большая индивидуальная вариабельность, так, после продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ составляет 40 дней. При внутривенном введении амиодарона его активность достигает максимума через 15 мин и исчезает через 4 ч после введения. Однако концентрация амиодарона в крови быстро снижается за счет поступления его в ткани, откуда он выводится постепенно. Данные о взаимном влиянии двух препаратов не являются открытием. Работы о механизме взаимодействия варфарина и амиодарона появились еще в 90-х гг. [21–23], а ретроспективный анализ [21] продемонстрировал необходимость снижения суточной дозы варфарина на 6–65% у больных, принимающих

амиодарон. Субанализ исследования ARISTORLE [24] показал, что у пациентов, принимавших варфарин совместно с амиодароном, достоверно меньший процент значений МНО находился в пределах терапевтического диапазона.

Однако различные способы приема (внутривенный или пероральный, как постоянный, так и с целью купирования пароксизма ФП) часто приводят к недоучету врачом всех аспектов терапии. Часто врачами и самими пациентами постоянный прием интерпретируется как ежедневная пероральная терапия. Это приводит к недооценке внутривенного введения амиодарона и самостоятельного его перорального приема больными с целью купирования аритмии. Учитывая длительность и зависимость периода полувыведения амиодарона от ряда клинических характеристик (возраст, почечная функция, масса тела), в качестве показателя для пошагового дискриминантного анализа в нашем исследовании учитывался любой прием амиодарона (как пероральный, так и внутривенный), в том числе пероральный прием в дозе 600 мг и выше хотя бы однократно за 30 дней до начала терапии варфарином, а также прекращение ежедневной терапии амиодароном в течение месяца до начала приема варфарина.

Полученный результат подтверждает значимость оценки врачом всех аспектов терапии амиодароном и необходимость объяснения пациенту взаимодействия варфарина и амиодарона с целью избежать развития чрезмерной гипокоагуляции.

Несмотря на то что достижение антикоагулянтного эффекта при терапии варфарином происходит медленно, есть пациенты, у которых первые значения МНО $\geq 2,0$ отмечаются уже на 3–5-е сут. Однако быстрое насыщение варфарином имеет негативные последствия: у пациентов, имевших значения МНО $\geq 4,0$ в период подбора дозы варфарина, в среднем первое значение МНО $\geq 2,0$ регистрировалось на

4,35 ± 1,71 дня против 10,2 ± 5,07 дня среди больных, не имевших эпизодов чрезмерной гипокоагуляции.

Была выявлена зависимость между скоростью достижения антикоагулянтного эффекта и безопасностью терапии. Достоверно чаще чрезмерная гипокоагуляция в начале лечения отмечалась у больных, имевших первое значение МНО ≥2,0 на 3-и и 5-и сут. Таких больных среди них было 87,5% и 53,8% соответственно. А наиболее безопасным подбор терапии был для пациентов, у которых первое значение МНО ≥2,0 отмечалось лишь к началу 2-й нед.

Почему же у некоторых больных насыщение варфарином происходит так быстро, что приводит к передозировке препарата и развитию чрезмерной гипокоагуляции?

В настоящее время является доказанным, что различия в величине индивидуальной поддерживающей дозы варфарина обусловлены генотипом основного фермента биотрансформации *CYP2C9* и молекулы-мишени *VKORC₁*. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и ассоциируется с низкой поддерживающей дозой варфарина [4, 6–9]. А для пациентов — носителей генотипа AA *VKORC₁* характерно снижение экспрессии гена, кодирующего *VKORC₁*, что также обуславливает потребность в низких дозах варфарина [5–7, 18]. Учитывая, что нагрузочная доза варфарина стандартна для всех больных, можно предположить, что она может оказаться гораздо выше дозы, требуемой пациенту — носителю полиморфных аллелей, и в таком случае произойдет передозировка варфарина, проявляющаяся повышением МНО и кровотечением.

Полученные результаты подтверждают эту гипотезу. Практически две трети пациентов (71,9%), имевших первое значение МНО ≥2,0 на 3-и сут. терапии, и 41,1% среди имевших первое МНО ≥2,0 на 5-е сут. были носителями «небла-

гоприятного генотипа». Полученные данные согласуются с работами, продемонстрировавшими, что наиболее значимыми в отношении риска развития чрезмерной гипокоагуляции и геморрагических осложнений являются носители гомозиготных полиморфизмов в любом из указанных генов или сочетания носительства гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC₁* [7–9, 18, 20].

Наиболее безопасными были темпы насыщения варфарином, продемонстрированные пациентами, не имеющими полиморфных аллелей (носителями так называемого дикого генотипа). Обращает на себя внимание, что в отсутствие генетических нарушений чувствительности к варфарину число пациентов, имевших первое МНО ≥2,0 на 3-и и 5-е сут., чрезвычайно мало — 6,3% и 5,2% соответственно. Данный факт еще раз подтверждает, что варфарин является препаратом для создания медленной антикоагуляции, что и происходит у больных, не имеющих генетически обусловленных нарушений чувствительности к варфарину.

Для проверки значимости выявленной взаимосвязи и поиска предикторов достижения первого МНО ≥2,0 на 3-и и 5-е сут., был проведен пошаговый дискриминантный анализ, подтвердивший высокую значимость генетически обусловленных нарушений метаболизма варфарина и терапии амиодароном.

Интересным представляется факт, что достижение первого МНО ≥2,0 на 3-и сут. терапии варфарином, приводящее к чрезмерной гипокоагуляции, обусловлено в первую очередь генотипом AA *VKORC₁*. Данный показатель имел значение не только при его сочетании с аллельными вариантами *CYP2C9*, но и при самостоятельной оценке (в сочетании с аллельным вариантом *CYP2C9*1*1*). В качестве генетических предикторов для достижения МНО ≥2,0 на 5-е сут. терапии, приводящего к чрезмерной гипокоагуляции, имели значение как генотип AA *VKORC₁*, так и аллель-

ТАБЛИЦА 5. Алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг)*

<i>Первые 2–3 дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина</i>		
3–4-й день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5–2,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО ≥2,0	Пропустить 1–2 приема варфарина. Возобновить прием при МНО 2,0–2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1–2 дня
	МНО >3,0	Пропустить 2 приема варфарина. Возобновление приема МНО 2,0–2,5 в дозе 1/2 табл. Контроль МНО через 1–2 дня
5–6-й день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,0–2,5	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,5–3,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО >3,0	Пропустить 1–2 приема варфарина. Возобновить прием при МНО 2,0–2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1–2 дня
7–8-й день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
	МНО >3,0	Пропустить 1–2 приема варфарина. Возобновить прием при МНО 2,0–2,5, уменьшив дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 1–2 дня
<i>Дальнейшее МНО 1 раз в 2–3 дня с использованием алгоритма 7–8-го дня</i>		
Дополнения к алгоритму подбора дозы варфарина		
<p>Меньшие стартовые дозы (2,5–3,75 мг) рекомендуются больным:</p> <ul style="list-style-type: none"> — старше 75 лет; — имеющим низкую массу; — хроническую сердечную недостаточность; — почечную недостаточность; — в раннем послеоперационном периоде; — при исходном нарушении функции печени; — при совместном приеме амиодарона*. При оценке значимости амиодарона необходимо учитывать любой способ его приема (как пероральный, так и внутривенный); также учитывается пероральный в дозе 600 мг и выше хотя бы однократно за 30 дней до назначения варфарина, а также прекращение постоянной терапии амиодароном в течение 1 мес. до назначения варфарина. 		
<p>* Доза варфарина считается подобранной при получении двух близких последовательных значений МНО в целевом диапазоне.</p>		

ные варианты CYP2C9 2*2, или 2*3, или 3*3 и отсутствие одновременного носительства вариантов GG VKORC₁ и 1*1 CYP2C9.

Терапия амиодароном, продемонстрировавшая высокую значимость в развитии чрезмер-

ной гипокоагуляции, подтвердила свою роль в механизмах данного явления, оказавшись клиническим предиктором быстрых темпов насыщения — достижения первого МНО ≥2,0 на 3-и и 5-е сут.

Таким образом, проведенный пошаговый дискриминантный анализ подтверждает, что передозировка варфарина обусловлена быстрыми темпами насыщения и связана с носительством аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, определяющих значимое нарушение чувствительности к варфарину, и сопутствующей терапией амиодароном. Проведенный анализ подтверждает необходимость анализа МНО на 3-и и 5-е сут. от начала терапии, что позволяет клинически предположить генетически обусловленные серьезные нарушения метаболизма варфарина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ

— Достижение первого значения МНО $\geq 2,0$ на 3-и и 5-е сут. начала терапии варфарином достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$).

— Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с носительством «неблагоприятного генотипа» (аллельных вариантов *CYP2C9* *2/*2, или *3/*3, или 2/*3, или аллельного варианта *AA VKORC1*, или одновременного носительства двух гетерозиготных полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*).

— Анализ МНО на 3–5-е сут. от начала терапии имеет высокую практическую значимость, так как позволяет, увидев значение МНО ≥ 2 , клини-

чески предположить наличие генетически обусловленных серьезных нарушений метаболизма варфарина.

— Терапия амиодароном обуславливает быстрые темпы насыщения варфарином и является предиктором чрезмерной гипокоагуляции (МНО $\geq 4,0$). При оценке значимости амиодарона необходимо учитывать любой способ его приема (пероральный, внутривенный), а также пероральный прием амиодарона в дозе 600 мг и выше хотя бы однократно за 30 дней до назначения варфарина, а также прекращение постоянной терапии амиодароном в течение 1 мес. до назначения варфарина.

МОДЕРНИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ПОДБОРА ДОЗЫ ВАРФАРИНА

На основании полученных результатов, свидетельствующих о прямой зависимости развития чрезмерной гипокоагуляции от темпов насыщения варфарином, нами были внесены изменения в существующий алгоритм подбора дозы варфарина. Изменения коснулись коррекции дозы варфарина на 3–4-е и 5–6-е сут. Принципиальным изменением является уменьшение суточной дозы варфарина в случае получения значений МНО $\geq 2,0$ на 3-и сут., а также ее неизменность при значениях МНО на 3–4-е сут. в пределах 1,5–2,0 (табл. 5).



ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, №4. Приложение 3.
2. Camm A.J., Lip G.Y.H., Raffaele De Caterina ESC GUIDELINES 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fib-

- rillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association fibrillation. *European Heart Journal*, 2012, ; 33: 2719–2747.
3. Guyatt GH1, Akl EA, Crowther M et al American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. *Chest*, 2012, Feb; , 141 (2 Suppl): 7S–47S.

4. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*, 2002; 2: 251–63.
5. 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; 352(22): 2285–93.
6. Sconce EA1, Khan TI, Wynne HA et al The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005; 106(7): 2329–33.
7. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet.* 2009; 5(3): e1000433.
8. Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. с соавт. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). *Кардиологический Вестник.* 2008, №2. Том III (XV): 38–44.
9. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY et al A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood.* 2008; 112(4): 1022–7.
10. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, et al. «Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy).» *G Ital Cardiol.*, 1997; , 27(3): 231-43.
11. Gorter JW. «Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups.» *Neurology*, 1999; 53(6): 1319–27.
12. Fihn SD, McDommel M, Martin D et al. «Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group.» *Ann Intern Med*, 1993; 118(7): 511–20.
13. Mhairi Copland, BSc, MBChB, MRCP; Isobel D. Walker, MD, FRCP, FRCPATH; R. Campbell Tait, BSc, FRCP, MRCPATH. «Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation» *Arch Intern Med*, 2001, Vol. 161 (№17).
14. Van dar Meer FJ, Rosendaal FR, van den Broucke JP et al. «Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors.» *Arch Intern Med.* 1993; 153: 1557–1562.
15. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2804–2812.
16. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*, 2012; 125: 1997–2005.
17. Sofya Pchelina, Olga Sirotkina, Anastasiya Taraskina et al. The frequency of cytochrome p4502C9 genetic variants in Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thrombosis Research*, (2005), 115: 199–203.
18. Загорская В.Л., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С., Михеева Ю.М., Емельянов Н.В., Сычев Д.А., Панченко Е.П., Кукес В.Г. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 — новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*, 2008, №1: 29–33.
19. 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.
20. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. с соавт. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. *Кардиология*, 2008, №3, 77–83.
21. McDonald MG, Au NT, Wittkowsky AK, Rettie AE. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of [I(u)/K(I,u) for amiodarone and its plasma metabolites. *Clin Pharmacol Ther*, 2012; 91(4): 709–1.
22. Heimark LD1, Wienkers L, Kunze K, et al The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 51(4): 398–407.
23. Holbrook AM1, Pereira JA, Labiris R, et al Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10): 1095–106.
24. Flaker G, Lopes RD, Hylek E et al Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(15): 1541–50.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.В. Мартынюк, З.Х. Дадачева, И.Е. Чазова

Отдел гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — уникальная, потенциально излечимая форма легочной гипертензии (ЛГ), которая характеризуется механической обструкцией легочных артерий эластического типа за счет организованных тромбов. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии связано также с прогрессивным ремоделированием дистального легочного сосудистого русла. Стандартом лечения ХТЭЛГ является легочная тромбэндартерэктомия. Оптимальное медикаментозное лечение включает в себя пожизненный прием антикоагулянтов. Препаратом первого выбора является варфарин. При развитии резидуальной ЛГ, невозможности хирургического лечения необходимо медикаментозное лечение с помощью лекарственных средств, используемых для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, антагонисты рецепторов эндотелина изучались в ряде открытых исследований у больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ. В исследовании BENEFIT бозентан к 16-й нед. лечения способствовал значимому снижению ЛСС, приросту сердечного выброса, однако по сравнению с плацебо не улучшал толерантности к нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании CHEST-1,2 была доказана эффективность и безопасность риоцигуата — первого представителя нового класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. В сентябре 2014 г. этот препарат был одобрен в нашей стране, в том числе для лечения больных с неоперабельной ХТЭЛГ; персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбэндартерэктомия, бозентан, простаноиды, силденафил, риоцигуат

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является уникальной формой легочной гипертензии (ЛГ), поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения [1]. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) возникает вследствие механической обструкции легочного сосудистого русла на уровне артерий эластического типа (легочный ствол; до-

левые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии) за счет организованных тромбов.

Тромботические массы должны сохраняться в легочных артериях крупного и среднего калибра спустя по крайней мере 3 мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии [2, 3]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются также генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия ва-

зоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование дистальных легочных сосудов [1]. Декомпенсация правого желудочка, как при других формах ЛГ, является наиболее частым финалом заболевания.

ХТЭЛГ определяется как прекапиллярная ЛГ: при катетеризации правых отделов сердца среднее ДЛА составляет ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. [1, 2, 3]. В современной классификации ЛГ ХТЭЛГ представляет группу IV [2, 3].

Клиническая классификация легочной гипертензии (5-th World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Nice, 2013)

I. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1. Идиопатическая
- 1.2. Наследуемая
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, Smad9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Неизвестная
- 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4. Ассоциированная
 - 1.4.1. Системные заболевания соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекция
 - 1.4.3. Портальная гипертензия
 - 1.4.4. Врожденные пороки сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.4.5. Шистосомоз

Г. Легочная вено-окклюзионная болезнь/
Легочный капиллярный гемангиоматоз

Г'. Стойкая легочная гипертензия новорожденных

II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Клапанные пороки

2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта и врожденные кардиомиопатии

III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна
- 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.6. Высокогорная ЛГ
- 3.7. Развивающиеся заболевания легких

IV. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза

- 5.1. Гематологические заболевания
 - 5.1.1. Хроническая гемолитическая анемия
 - 5.1.2. Миелопролиферативные заболевания
 - 5.1.3. Спленэктомия
- 5.2. Системные нарушения
 - 5.2.1. Саркоидоз
 - 5.2.2. Легочный гистиоцитоз
 - 5.2.3. Лимфангиолейомиоматоз
- 5.3. Метаболические нарушения
 - 5.3.1. Гликогенозы
 - 5.3.2. Болезнь Гоше
 - 5.3.3. Дисфункция щитовидной железы
- 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фибрирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ

Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ остается до конца не изученным. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фибрируются, что приводит к механической обструкции легочных артерий [4]. В отличие от острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между сте-

пенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [5].

Частота развития ЛГ после перенесенной острой ТЭЛА варьируется от 0,5% до 3,8% [6, 7]. Считается, что ХТЭЛГ является часто встречающейся формой заболевания. Тем не менее истинную распространенность определить достаточно сложно, поскольку 50% больных могут не иметь в анамнезе перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [1, 2].

Тромбоэмболии легочной артерии или тромбозы *in situ* могут возникать и прогрессировать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов [1, 4]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании местных тромбозов при ХТЭЛГ. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов

причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, у 20% выявляются антифосфолипидные антитела [1]. У 39% пациентов с ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII-белка, связанного как с первичной, так и повторной венозной тромбоэмболией [3]. Нарушения фибринолиза не характерны. Обструктивные поражения, наблюдаемые в дистальных легочных артериях, могут быть связаны с различными факторами, такими как напряжение сдвига, повышенное давление, процессы воспаления, высвобождение цитокинов и медиаторов, способствующих клеточной пролиферации. В этих случаях заболевание, вероятно, инициируется тромботическим или воспалительным пораже-

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ





АДЕМПАС® — препарат для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Препараты АДЕМПАС® являются ингибиторами рецепторов эндотелина. Они блокируют действие эндотелина, вызывая расширение легочных сосудов и снижая сопротивление кровотоку в легочной артерии. Это приводит к снижению давления в легочной артерии и улучшению кровотока в легких. АДЕМПАС® также улучшает функцию эндотелия и снижает выработку эндотелина, что способствует снижению давления в легочной артерии. АДЕМПАС® является эффективным средством для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ. Он улучшает качество жизни пациентов, снижает риск осложнений и увеличивает продолжительность жизни. АДЕМПАС® является препаратом выбора для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ. Он безопасен и эффективен. АДЕМПАС® является препаратом выбора для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ. Он безопасен и эффективен. АДЕМПАС® является препаратом выбора для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ. Он безопасен и эффективен.

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия. ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.
 РГШ — рецепторный ингибитор эндотелина.
 Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЗАО «БАЙЕР», 127113 Москва, 3-й Рублевский ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (800) 231 1200. www.bayerpharm.ru



18.06.2015.011.011

нием легочных сосудов. При повышении ДЛА запускается процесс легочного сосудистого ремоделирования, который предопределяет прогрессирование ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоемболических событий [4–6].

С начала 60-х гг. XX в., в том числе и в современной практике, для лечения ХТЭЛГ применяют операцию тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии, или легочной эндартерэктомии [8]. Эта операция стала стандартом лечения ХТЭЛГ и, как показали данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации правого желудочка [1, 4]. Без лечения прогноз у пациентов неблагоприятный. По данным исследований, десятилетняя выживаемость больных при среднем ДЛА, равном 31–40 мм рт. ст., составляет 50%; а при уровне 41–50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст. — 20% и 5% соответственно [9].

В рекомендациях по лечению ХТЭЛГ, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом, подчеркивается, что ТЭЭ является методом выбора (*табл. 1*) [1, 3, 10].

Показанием к ТЭЭ является доказанная ХТЭЛГ с величиной ЛСС, превышающей 300 дин/см/с⁵, при этом среднее ДЛА обычно превышает 25 мм рт. ст., а при нагрузке — 30–35 мм рт. ст. [11]. В клиниках экспертного уровня ТЭЭ выполняются и при более низких показателях ЛСС, например если больной не удовлетворен качеством жизни или имеется ЛГ при физической нагрузке.

У 20–50% проведение хирургического лечения ХТЭЛГ не представляется возможным из-за дистального поражения легочных артерий, когда крайне высок риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде; при выраженной дисфункции правого желудочка; тяжелых забо-

леваниях легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [12].

Общие меры и стандартное лечение у больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ [2]. Это профилактика гриппа и пневмококковых инфекций с помощью вакцинации, соблюдение режима физических нагрузок и т. д., применение диуретиков и кислородной терапии у отдельных пациентов.

В отличие от ЛАГ при ХТЭЛГ прием оральных антикоагулянтов является обязательным на протяжении всей жизни, в том числе у оперированных пациентов с достижением целевого МНО 2–3 или, по мнению некоторых авторов, 2,5–3,5 [1–3, 10]. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Для применения новых антикоагулянтов доказательная база отсутствует [1, 3]. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с повышенным риском кровотечений или не переносящих этот препарат рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины [2]. Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента ТЭЭ. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами [12].

Одним из альтернативных хирургических методов лечения ХТЭЛГ при невозможности выполнения ТЭЭ является баллонная ангиопластика [1].

В случае неоперабельных форм ХТЭЛГ больным назначается ЛАГ-специфическая терапия, однако в настоящее время существует настоятельная потребность в рандомизированных

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической ESC/ERS 2009 г.

Рекомендация	Класс	Уровень
Диагностика ХТЭЛГ основана на наличии прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛС > 2 ЕД. по Вуду) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (основной, долевых, сегментарных, субсегментарных)	I	C
Больным с ХТЭЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия — рекомендованный метод лечения больных с ХТЭЛГ	I	C
Если перфузионные нарушения и/или данные КТ-ангиографии указывают на возможную ХТЭЛГ, пациенты должны направляться в экспертные центры	IIa	C
Отбор пациентов на ТЭЭ должен основываться на определении локализации организованных тромбов, степени ЛГ, а также наличии сопутствующих заболеваний	IIa	C
ЛАГ-специфическая терапия может быть показана пациентам с ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	C

клинических исследованиях (РКИ). За последнее десятилетие в клиническую практику внедрены новые классы препаратов для лечения ЛАГ, эффективность которых доказана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, особенно при идиопатической ЛГ [2]. Современные препараты, применяемые для лечения ЛГ, обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств — цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т. д. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания — избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан), дефицит эндогенного простаглицина (аналоги простаглицина (эпопростенол, берапрост, илопрост, трепростинил) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил). Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок

и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [2, 12].

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [1, 4, 10, 11]. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения [2]. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан-простациклин, нарушения продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [11]. ЛАГ-специфическая

терапия показана больным ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции, и пациентам с остаточной (резидуальной) ЛГ после проведения ТЭЭ (рис. 1) [3, 12].

Еще одной важной клинической задачей является улучшение состояния больных с ХТЭЛГ в предоперационном периоде. У больных «высокого риска» с выраженными изменениями легочной гемодинамики до операции можно ожидать, что снижение ЛСС и повышение сердечного выброса с помощью медикаментозной терапии приведет к улучшению результатов ТЭЭ. При признаках выраженной дисфункции правого желудочка проводят курс терапии силденафилом в течение 1–3 мес. [12, 13] или бозентаном [14]. Считается, что по возможности следует избегать длительного лечения препаратами группы простаноидов в связи с их смягчающим влиянием на интиму легочных артерий [12]. Данное предположение, однако, пока не доказано клиническими исследованиями.

У больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ проведены многочисленные открытые исследования, и только несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 3 до 6 мес. сообщали различные степени эффективности медикаментозной терапии.

Результаты терапии эпопростенолом оценивались в ретроспективных исследованиях. Cabrol S. и соавт. проанализировали результаты долгосрочной терапии внутривенным эпопростенолом у 27 пациентов неоперабельной ХТЭЛГ с функциональным классом (ФК) III ($n = 20$) или IV ($n = 7$) [15]. Лечение приводило к увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДБМХ), а также улучшению параметров гемодинамики. Через 3 мес. терапии эпопростенолом ФК улучшился на один у 11 из 23 пациентов, ДБМХ увеличилась на 66 м ($p < 0,0001$); к 20 ± 8 мес. наблюдения ФК уменьшился у 9 из 18 пациентов при улучшении ДБМХ по сравне-

нию с исходной ($+46$ м, $p = 0,03$). Выживаемость к 1, 2 и 3 году наблюдения составила соответственно 73%, 59% и 41% [15].

Аналог простациклина трепростинил изучался в открытом неконтролируемом исследовании у 25 больных с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ. Терапия способствовала улучшению толерантности к физической нагрузке, достоверному снижению ЛСС, а также улучшению выживаемости пациентов [16]. Bresser P. и соавт. отметили некоторое улучшение параметров гемодинамики у 9 пациентов в результате назначения эпопростенола в предоперационном периоде [17]. Nagaya N. и соавт. проводили терапию препаратами простациклина в качестве подготовки к операции тромбэндартерэктомии у 33 больных и отметили снижение ЛСС и улучшение результатов ТЭЭ [18].

Reichenberger F. и соавт. провели открытое неконтролируемое клиническое исследование

РИСУНОК 1. Медикаментозное лечение при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



и оценили результаты лечения силденафилом в дозе 50 мг 3 раза в сутки у 104 неоперабельных пациентов ХТЭЛГ в возрасте 62 ± 11 года [13]. Исходно пациенты имели низкий ФК (только 8 пациентов — II, 76 пациентов — III, 20 пациентов — IV), ДбМХ составила 310 ± 11 м. По данным катетеризации правых отделов сердца, у всех пациентов отмечалась высокая ЛГ со средним ЛСС 863 ± 38 дин/сек/см⁵. Через 3 мес. лечения было отмечено значительное улучшение гемодинамики: уменьшение ЛСС до 759 ± 62 дин/сек/см⁵. ДбМХ увеличилась до 361 ± 15 м к 3 мес. лечения, до 366 ± 18 м к 12 мес. лечения. Таким образом, авторы отметили стабильный эффект терапии к 12 мес. наблюдения с улучшением ДбМХ, а также гемодинамических показателей [13].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 12-недельном РКИ у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ изучалась эффективность силденафила в дозе 40 мг 3 раза в сутки. Первичной конечной точкой была динамика ДбМХ, однако существенного различия между группами силденафила и плацебо обнаружить не удалось (плацебо-корригированная разница 17,5 м). Тем не менее было достигнуто значительное улучшение ФК ($p = 0,025$) и ЛСС ($p = 0,044$) [19].

В Отделе гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова проводится пилотное исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности различных дозовых режимов силденафила от 60 мг до 240 мг в сутки у 20 больных с неоперабельной ХТЭЛГ. Планируется изучить влияние терапии на комплекс функциональных, гемодинамических, нейрогуморальных показателей, а также процессы ремоделирования сердца по данным эхокардиографии. Дадачева З.Х. и соавт. описали клинический случай, который продемонстрировал эффективность силденафила при применении высокой дозы 240 мг/сут у пациентки 59 лет с не-

перабельной ХТЭЛГ. Назначение силденафила способствовало улучшению клинико-гемодинамического и функционального статуса пациентки, обратному ремоделированию сердца с нормализацией сердечно-сосудистого сопряжения [20].

Condliffe R. и соавт. наблюдали 148 больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ с исходно значительно повышенным ЛСС и средним ДЛА (1098 дин/см/с⁵ и 49 мм рт. ст. соответственно) [21]. Большинство больных (90%) получали ЛАГ-специфическую терапию. Через 3 мес. у большинства больных наблюдался прирост ДбМХ. Выживаемость пациентов через 3 года наблюдения составила 70%.

Эффективность медикаментозной терапии неселективным антагонистом рецепторов эндотелина бозентанам у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ была показана в ряде пилотных работ с периодом наблюдения от 6 до 24 мес. [1, 12, 22]. В первое крупномасштабное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование BENEfit было включено 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ или рецидивом ЛГ после ТЭА, проведенной более 6 мес. назад [23]. Первичными конечными точками были изменение ЛСС в процентах к 16-й нед. лечения от исходного уровня и изменение ДбМХ к 16-й нед. лечения по сравнению с исходной. Несмотря на достоверное улучшение ключевых гемодинамических показателей — ЛСС (на -24%), сердечный индекс ($+0,3$ л/(мин \times м²)), ОЛСС (-193 дин/см/с⁵), препарат оказывал только незначительное влияние на ДбМХ (средняя плацебо-корригированная разница 2,2 м). Следовательно, РКИ BENEfit в популяции пациентов ХТЭЛГ выявило положительный эффект бозентана на гемодинамику, без существенного влияния на переносимость физических нагрузок [23].

Недавно завершилось РКИ CHEST-1, которое впервые доказало возможность достижения це-

лей терапии у неоперабельных больных с ХТЭЛГ и пациентов с рецидивирующей или рецидивизирующей ЛГ после ТЭЭ [24]. При этой форме ЛГ отмечается нарушение синтеза оксида азота (NO), и сигнальный путь — растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) играет важную роль в развитии и прогрессировании заболевания [1, 2, 12].

Риоцигуат — представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Препарат имеет двойной механизм действия, так как, с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а с другой — повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [24]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифиброзный эффект, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. Впечатляющими оказались результаты фазы II исследования с риоцигуатом, показавшие не только достоверное снижение ЛСС к 12-й нед. терапии, но и значительный прирост ДбМХ [1].

Критериями включения в РКИ фазы III CHEST были: возраст больных 18–80 лет; неоперабельная ХТЭЛГ (группа IV), подтвержденная на основании независимой оценки операбельности при ЛСС >480 дин/см/с⁻⁵ и ДЛА >25 мм рт. ст., через 3 мес. и более после начала антикоагулянтной терапии; рецидивирующая или рецидивизирующая ЛГ после ТЭЭ при ЛСС >480 дин/см/с⁻⁵ через ≥ 6 мес. после хирургического вмешательства; ДбМХ 150–450 м; отсутствие ЛАГ-специфической терапии. Для диагностики ХТЭЛГ применялось не менее двух методов визуализации: вентилиционно-перфузионная скинтиграфия легких, ангиопульмонография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография с проведением ангиографии. Решение

о неоперабельности больного принималось центральным оценочным комитетом или предварительно одобренным региональным экспертным центром, проводящим тромбэндартерэктомии, на основании совокупности признаков — состояния организованных тромбов, их доступности для вмешательства и величины ЛСС [24].

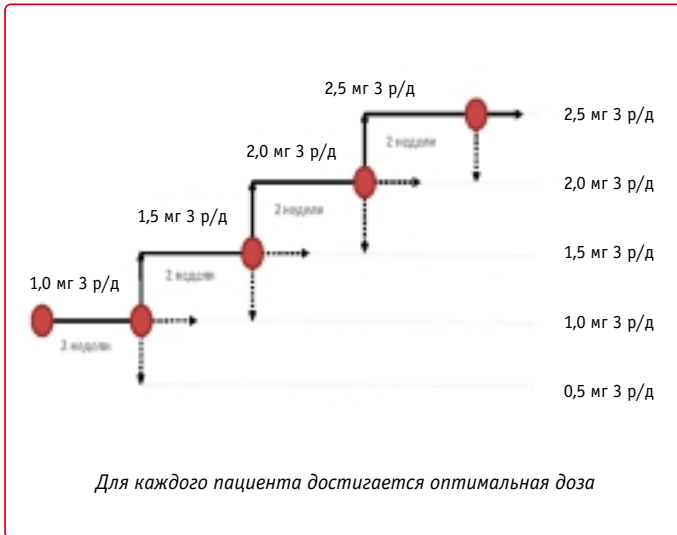
Первичной конечной точкой в исследовании CHEST-1 явилась динамика ДбМХ к 16-й нед. лечения [24]. Вторичными конечными точками были: динамика к 16-й нед. ЛСС, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, индекса одышки по Боргу, качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения. В ходе исследования оценивалась безопасность терапии. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Максимальная — 2,5 мг 3 раза в сутки. Алгоритм титрации представлен на *рисунке 2*.

Титрование проводилось путем изменения дозы каждые 2 недели (в течение 8 недель). На основании результатов измерения систолического АД и признаков или симптомов гипотензии до приема первой утренней дозы:

- ≥ 95 мм рт. ст.: повышение дозы (+0,5 мг 3 раза в сутки);
- 90–94 мм рт. ст.: сохранение дозы без изменения;
- < 90 мм рт. ст. при отсутствии симптомов гипотензии: уменьшение дозы (–0,5 мг 3 раза в сутки);
- < 90 мм рт. ст. при наличии симптомов гипотензии: прекращение лечения на 24 ч и возобновление с уменьшенной дозы (–0,5 мг 3 раза в сутки).

В результате титрования максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных (*рис. 3*). 12% пациентов продол-

РИСУНОК 2. Титрация дозы риоцигуата в исследованиях CHEST



Титрование путем изменения дозы каждые 2 нед. на основании результатов измерения АД до приема первой утренней дозы

жали прием риоцигуата 2 мг 3 раза в сутки, 6% — 1,5 мг, 4% — 1 мг, 1% — 0,5 мг 3 раза в сутки. Пациенты, завершившие участие в этом РКИ, могли быть включены в долгосрочное исследование CHEST-2 по оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата.

При изучении первичной конечной точки в группе пациентов, получавших риоцигуат, изменение дистанции в тесте 6МХ составило в среднем +46 м относительно исходного значения ($p < 0,0001$ по сравнению с группой плацебо). В группе неоперабельных больных прирост составил +54 м, в группе больных с ХТЭЛГ после ТЭД +27 м (рис. 4).

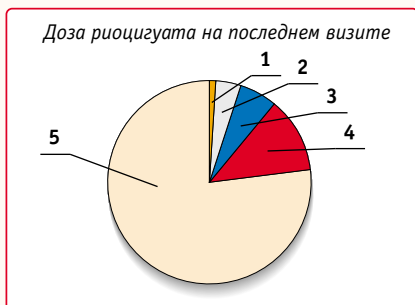
При анализе вторичных конечных точек наблюдалось статистически достоверное улучшение ЛСС, среднего ДЛА и сердечного индекса ($p < 0,0001$), а также индекса одышки по Боргу ($p = 0,0035$), качества жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,0001$), уровня NT-proBNP ($p < 0,0001$) и ФК ($p = 0,0026$) (табл. 2) При оценке профи-

ля безопасности на фоне терапии риоцигуатом больные отмечали маловыраженные побочные эффекты, среди которых наиболее часто отмечались головная боль, головокружение, периферические отеки и диспепсия [24, 27].

ТАБЛИЦА 2. Вторичные конечные точки исследования CHEST

Параметры	Группа риоцигуата по сравнению с плацебо, р
ЛСС	<0,0001
NT-проBNP	<0,0001
Функциональный класс ЛГ	0,0026
Время до клинического ухудшения	0,1724
Одышка по Боргу	0,0035
Качество жизни	<0,0001

РИСУНОК 3. Доли больных в зависимости от достигнутой максимальной терапевтической дозы



- 1 — 0,5 мг 3 р/д, 1,0%
- 2 — 1,0 мг 3 р/д, 4,0%
- 3 — 1,5 мг 3 р/д, 6,0%
- 4 — 2,0 мг 3 р/д, 12,0%
- 5 — 2,5 мг 3 р/д, 77,0%

У больных с ХТЭЛГ риацигуат доказал способность значительно улучшать переносимость физических нагрузок с улучшением ДБМХ на 46 м по сравнению с группой плацебо, причем этот эффект наблюдался как у неоперабельных больных, так и у пациентов с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ. Терапия оказывала положитель-

ное влияние на гемодинамические параметры, ФК, показатели качества жизни и NT-proBNP [24].

Важно отметить, что позитивные эффекты риацигуата сохранялись при длительном лечении пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [25]. Через год от начала терапии в исследовании CHEST-2 был стабилен прирост ДБМХ и динамика ФК, 97% больных остались в живых, при этом у 87% больных не было отмечено признаков клинического ухудшения [25].

В октябре 2013 г. риацигуат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения не только больных ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения функционального класса по классификации ВОЗ и предотвращения прогрессирования, но и по показанию «хроническая тромбоэмболическая ЛГ» для улучшения переносимости физических нагрузок и улучшения функционального класса по классификации ВОЗ (по данным FDA). В сентябре 2014 г. препарат одобрен и в нашей стране по показаниям (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению): хрониче-

РИСУНОК 4. Первичная конечная точка в РКИ

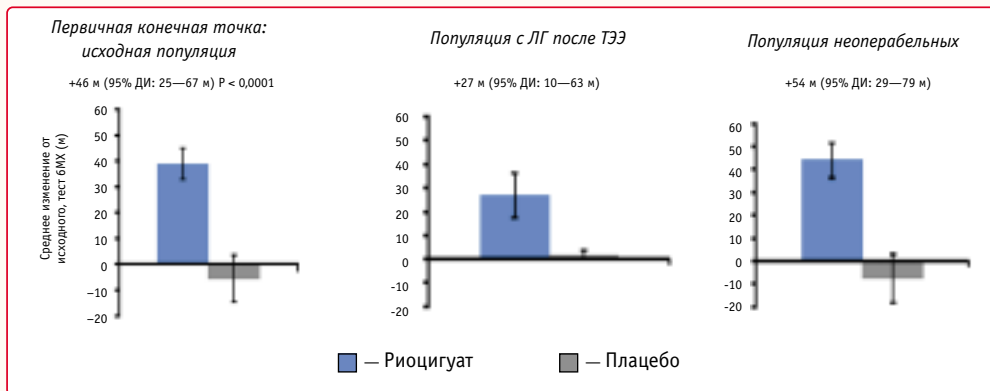


ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по диагностике и лечению острой ТЭЛА.
2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Рекомендация	Класс	Уровень
Больным с перенесенной острой ТЭЛА при сохранении одышки рекомендуется обследование для исключения ХТЭЛГ	IIa	C
Скрининг ХТЭЛГ не рекомендуется бессимптомным больным с перенесенной ранее острой ТЭЛА	III	C
У всех больных с ХТЭЛГ вопрос об операбельности и определении тактики лечения должен решаться консилиумом врачей	I	C
Больным с ХТЭЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия — рекомендованный метод лечения больных с ХТЭЛГ	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ при неоперабельных формах (решение об операбельности принимается консилиумом, имеющим в составе как минимум одного опытного хирурга!) или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения	I	B
ЛАГ-специфическая терапия может рассматриваться off-label у пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции консилиумом, имеющим в составе как минимум одного опытного хирурга	IIb	C

ская тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ (неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ, в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами (идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани).

В 2014 г. экспертами Европейского общества кардиологов были одобрены рекомендации по лечению острой тромбоэмболии, в которых есть раздел, посвященный проблеме ХТЭЛГ (табл. 3) [26]. Решение о проведении операции

ТЭЭ должен принимать междисциплинарный консилиум специалистов экспертного хирургического центра исходя из данных комплексного обследования больного. Соблюдение принципов отбора больных и лечения позволяет обеспечить высокую эффективность этих операций ТЭЭ и в будущем ангиопластики легочных артерий. В случае неоперабельности больного следует рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии, которая может значительно улучшить прогноз заболевания. В настоящее время имеется настоятельная потребность в проведении дальнейших исследований по изучению эффективности лекарственных препаратов и их комбинаций при ХТЭЛГ.



ИСТОЧНИКИ

1. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(Suppl): 92–99.

2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 4–23.
 3. Galis N, Hoyer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The

- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009, 30: 2493–2537.
4. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006, 113: 2011–2020.
 5. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1465–72.
 6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2257–64.
 7. Tapson VF, Humbert M. Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3: 564–567.
 8. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011, 124: 1973–1981.
 9. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982, 81: 151–8.
 10. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. 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). *Eur Heart J*, 2008, 28: 2276–2315.
 11. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*, 2011, 154: S54–60.
 12. Мершин К.В., Акчурун Р.С. Глава «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия». *Легочная гипертензия*. Под ред. Чазова И.Е., Мартынюк М.: Практика 2015. С. 563–602.
 13. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007, 30: 922–927.
 14. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 139: 85–91.
 15. Cabrol S, Souza R, Jais X et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26: 357–62.
 16. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 483–489.
 17. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004, 23: 595–600.
 18. Nagaya N, Sasaki N, Ando M et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2003, 123: 338–343.
 19. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2008, 134: 229–236.
 20. Дадачева З.Х., Мартынюк Т.В., Саидова М.А. с соавт. Клинический случай успешного применения sildenafil в высоких дозах в лечении пациентки с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*, 2014, 4: 34–44.
 21. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 1122–1127.
 22. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2005, 128: 2599–2603.
 23. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 2127–2134.
 24. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 319–329 (+Supplementary Appendix; +Protocol).
 25. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2014, in press| DOI: 10.1183/09031936.00087114.
 26. Konstantinides S, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3033–80.
 27. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. EMA/CHMP/734750/2013. 23 January 2014. Adempas. Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000.

ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, М.А. Саидова, Е.В. Меркулов,
Е.С. Кропачёва, О.О. Шахматова, Р.В. Казиев
Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

После оперативных вмешательств на сердце пациентам требуется проведение антитромботической терапии. Особенно высока потребность в длительной антикоагуляции у пациентов, перенесших вмешательства с установкой в сердце имплантируемых устройств. К сожалению, антитромботическая терапия ассоциирована с возрастанием частоты геморрагических побочных эффектов, что требует длительного ведения таких пациентов и адекватного подбора антитромботической терапии. В статье представлен разбор клинического случая по применению длительной антитромботической терапии при высоком риске тромбозов и кровотечений на фоне установки имплантируемого устройства *Whatchmann Device*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, антикоагулянты, имплантируемое устройство, окклюдер *Whatchmann Device*

История заболевания. Пациентка Ш., 72 года. В 1983 г. в возрасте 41 года после перенесенной вирусной инфекции неуточненного генеза развился миокардит, осложнившийся нарушениями ритма и проводимости сердца в виде пароксизмов фибрилляции — трепетания предсердий и АВ-блокады 1—2-й степени. В течение последующих 6 лет пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) участились и удлинились. Многочисленные попытки назначения антиаритмических препаратов (новокаинамид, изоптин) не давали положительного эффекта, хинидин и дизопирамид вызывали аллергические реакции. Через 3 года у больной установилась постоянная форма ФП, бета-блокаторы вызывали бради-

кардию до 44 в минуту, дигоксин — удлинение интервала PQ до 0,56 сек, периодику Самойлова — Венкебаха вплоть до синкопальных состояний, увеличение желудочковой эктопической активности.

В 1991 г. при суточном мониторинге ЭКГ на фоне тахиформы ФП регистрировались паузы до 4 сек, был выставлен диагноз CCCУ с синкопами, что послужило поводом для имплантации ЭКС *Thermos-02* в июне 1991 г.

В 1995 г. (в возрасте 43 лет) впервые обнаружено снижение Hb до 6,8—7,0—9,1 г/дл, уровень железа крови также был снижен, курсы препаратов железа с этого времени проводились 1—2 раза в год. Источников кровотечения обнаружено не было.

В 1998 г. в связи с истощением источника питания произведена реимплантация ЭКС (режим VVIR) с установкой второго электрода в правый желудочек (ПЖ). После реимплантации ЭКС у больной отмечался тромбоз обеих подключичных вен, подтвержденный результатами УЗДАС вен, а также тромбоз полости ПЖ с тромботическими наложениями на электроде в ПЖ. Проводилось лечение эноксапарином в лечебной дозе в течение месяца с дальнейшим переходом на профилактические в течение нескольких месяцев с положительным эффектом, антагонисты витамина К не назначались в связи с имевшим место эпизодом макрогематурии при попытке насыщения аценокумаролом в 1991 г. При этом содержание гемоглобина у больной оставалось низким (6,8–7,0 г/л), рекомендовалось обследование. В декабре 2001 г. (49 лет) — операция надвлагалищной ампутации матки в связи с некрозом миоматозного узла.

В феврале 2002 г. (в возрасте 50 лет) перенесла ишемический инсульт в бассейне левой среднемозговой артерии.

С 2004 г. у больной появляются ЭКГ-признаки асистолии предсердий и клинические симптомы недостаточности кровообращения, обусловленные трикуспидальной регургитацией, связанной с нахождением двух электродов в правом желудочке, препятствующих полному смыканию створок, а также расширением кольца трикуспидального клапана и дисфункцией ПЖ на фоне постоянной кардиостимуляции.

В период с 2004 по 2006 г. неоднократно госпитализировалась в стационары в связи с декомпенсацией ХСН, проводилось лечение мочегонными, бета-блокаторами, препаратами железа, гастропротекторами. Всякий раз вопрос о назначении оральных АКГ решался отрицательно из-за сохранявшегося низкого значения гемоглобина (7,8–8,2 г/дл), обостре-

ний появившегося эрозивного гастрита. Рекомендованную терапию аспирином периодически приходилось прерывать из-за многочисленных подкожных гематом и обострений эрозивного гастрита.

19 мая 2007 г. (65 лет) кратковременная потеря сознания. Невролог подозревал ТИА. На МСКТ головного мозга — участок пониженной плотности в правой лобной доле — формирующаяся ликворная киста вследствие перенесенного инсульта по ишемическому типу.

Через три дня, 22 мая 2007 г., — тромбоэмболия в левую подколенную артерию с последующей экстренной операцией эмболектомии.

2 июля 2007 г. — госпитализация в ФГБУ РКНПК МЗ РФ с целью подбора антитромботической терапии. По данным ЧПЭХО-КГ в УЛП — спонтанное ЭХО-контрастирование III–IV степени, тромб в УЛП размером 1,5 x 1,9 см, трикуспидальная недостаточность III–IV степени. Повышен Д-Димер до 0,67 мкг/мл. Несмотря на анемию (Hb — 8,0 г/л), по витальным показаниям начата терапия клексаном в дозе для лечения венозных тромбозов в течение двух месяцев с последующим переходом на варфарин (целевое МНО 2,5), назначены препараты, содержащие железо.

В 2007 г. проведено гематологическое обследование с уточнения природы анемии. Внешних источников кровотечения обнаружено не было. Трепанобиопсия подтвердила смешанный характер анемии, обусловленный апластическим процессом в костном мозге на фоне основного заболевания и с дефицитом железа. В 2007 г. и в последующем проводилась терапия стимуляторами эритропоэза, препаратами железа.

Симптомы недостаточности кровообращения усугубились к началу 2009 г.: одышка возникла при разговоре, увеличились размеры печени, появились асцит, отеки нижних ко-

нечностей. По данным ЭхоКГ, отмечалась трикуспидальная регургитация (III—IV ст.), обусловленная нахождением двух электродов в правом желудочке, препятствующих полному смыканию створок, а также расширением кольца трикуспидального клапана и дисфункцией ПЖ на фоне постоянной кардиостимуляции. 5 февраля 2009 г. в связи с неуклонным прогрессированием правожелудочковой недостаточности и отсутствием перспектив медикаментозной терапии академиком РАН Р.С. Акчуриным выполнена операция аннулопластики трикуспидального клапана по Де Вега, удалена эндокардиальная система стимуляции и был имплантирован постоянный однокамерный ЭКС с эпикардиальным электродом. Прощивания ушка левого предсердия не выполнялось. После операции отмечалась положительная динамика: уменьшились размеры печени, исчезли отеки нижних конечностей и одышка в покое и при физической нагрузке.

После операции продолжала принимать варфарин (целевое МНО 2,0—2,5), бисопролол 1,35—2,5 мг, Диувер 5 мг, верошпирон 75 мг, Сорбифер Дурулес, фолиевую кислоту, Париет, Фосфалогель.

Через 6 мес., 24 августа 2009 г., на фоне относительного благополучия и значения МНО 1,9 возникло кровотечение из желудочно-кишечного тракта, потребовавшее экстренной госпитализации и переливания крови. При гастроскопии — острый эрозивно-геморрагический гастрит. При выписке Нв — 9,6 г/дл, эритроциты — 3,24 млн/мкл, железо сыворотки крови — 5,15 мкмоль/л. Из хирургического стационара пациентка была выписана на профилактической дозе эноксапарина (0,4 мл 1 раз в сутки).

Данные ЧП-ЭхоКГ от сентября 2009 г. указывали на 3—4-ю степень спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) в ЛП и УЛП, пиковая скорость кровотока (ПСК) в УЛП была снижена до 20 см/сек, в УЛП сохранялся тромб, III степень

СЭК определялась и в правом предсердии. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений терапия варфарином была возобновлена (целевой диапазон МНО снижен до 2,0—2,5), а также продолжена гастропротективная терапия рабепразолом (париет 40 мг/сут). При контрольной ЭГДС данных за обострение хронического гастрита выявлено не было. Гемоглобин 9,48 г/л.

В сентябре 2011 г., летом 2013 г. у больной усугублялись слабость и одышка, снижался гемоглобин до 8,0—8,94 г/дл, эритроциты 3—3,5 млн, гематокрит 24—26,2%, отмечался крайне низкий уровень железа — 3,7 мкмоль/л. Учитывая смешанный характер анемии, проводилась терапия парентеральными препаратами железа и стимулятором эритропоэза (эпрекс) с положительным эффектом. Гемоглобин повышался до 11,5 г/дл, железо крови — до 7,2 мкмоль/л.

В 2012 г., августе 2013 г., мае 2014 г. — повторные кровотечения из ЖКТ. В 2012 г. источник кровотечения не был найден, а в 2013 г. и в мае 2014 г. при ЭГДС был обнаружен острый эрозивно-геморрагический гастрит. Гемоглобин снижался до 6,5 г/дл. Следует отметить, что в 2012 и 2013 гг. кровотечения возникали на фоне лечения АВК и терапевтических значений МНО, а в 2014 г. — на фоне минимальной дозы аписабана 2,5 мг 2 раза в день. На фоне терапии парентеральным железом, эпрексом, фолиевой кислотой удалось повысить уровень гемоглобина до 11,5 г/дл, железа крови до 7,2 мкмоль/л.

Летом 2014 г. проводились гастро- и колоноскопия в институте проктологии, где был подтвержден диагноз эрозивного поражения ЖКТ на фоне атрофии слизистой оболочки, вызванной основным заболеванием.

Несмотря на длительную (около 3 мес.) стандартную противоязвенную терапию, у пациентки сохранялись эрозии в пищеводе и же-

лудке. Дополнительно был проведен курс инфузионной терапии актовегином, аскорбиновой кислотой; рабепразол был отменен, перорально назначены квамател 20 мг/сут, Де-Нол, Алмагель. По результатам контрольной ЭГДС удалось достичь эпителизации эрозий, что позволило назначить эноксапарин в профилактической дозе (40 мг/сут). Через 2 нед. такой терапии, по данным ЧП-ЭхоКГ, в полости и ушке левого предсердия регистрировался эффект спонтанного эхоконтрастирования 3–4-й степени, тромбов не было, уровень Д-димера вдвое превышал норму. В связи с чем доза эноксапарина была увеличена до 60 мг 2 раза в сутки.

По данным ЭГДС, в октябре 2014 г. эрозии не обнаружены. Крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений, невозможность проведения адекватного антитромботического лечения явились жизненными показаниями для имплантации окклюдера в ушко левого предсердия.

По результатам ЧП-ЭхоКГ от октября 2014 г. в ушке левого предсердия определяется эффект спонтанного эхоконтрастирования 3–4-й степени. Скорость потока в ушке ЛП — 15–18 см/сек (при норме более 40 см/сек). Доза клексана увеличена до 70 мг 2 раза в сутки. По данным МСКТ, с контрастированием ушка ЛП тромбоза не было.

18 ноября 2014 г. в РКНПК МЗ РФ выполнена установка окклюдера Watchmann Device в ушко левого предсердия. Процедура прошла без осложнений, однако послеоперационный период осложнился образованием гематомы в месте пункции бедренной вены. Инъекции клексана были прекращены в общей сложности на 2 нед. и возобновлены в терапевтической дозе в начале декабря 2014 г.

Учитывая абсолютные противопоказания к назначению пероральных антиагрегантов, положенный после установки окклюдера 6-

месячный прием аспирина и клопидогрела был невозможен, и пациентка была выписана на терапии клексаном 60 мг/сут, которая продолжалась до 15 января 2015 г. Далее было принято решение оставить профилактическую дозу НМГ (клексан 40 мг/сут) на 14 дней с последующей его отменой после контрольного ЧП-ЭхоКГ исследования. Однако при контрольной ЧП-ЭхоКГ через 2 нед. после отмены клексана обнаружен тромб на наружной поверхности окклюдера ушка ЛП, потребовавший возобновления инъекций эноксапарина в терапевтической дозе. Контрольная ЧП-ЭхоКГ назначена через 1–1,5 мес. Возобновление терапии эноксапарином привело к нормализации Д-димера (0,43 мг/мл) через 2 нед.

Вашему вниманию представлен 30-летний анамнез пациентки 72 лет, диагноз которой был сформулирован следующим образом: постмиокардитический кардиосклероз.

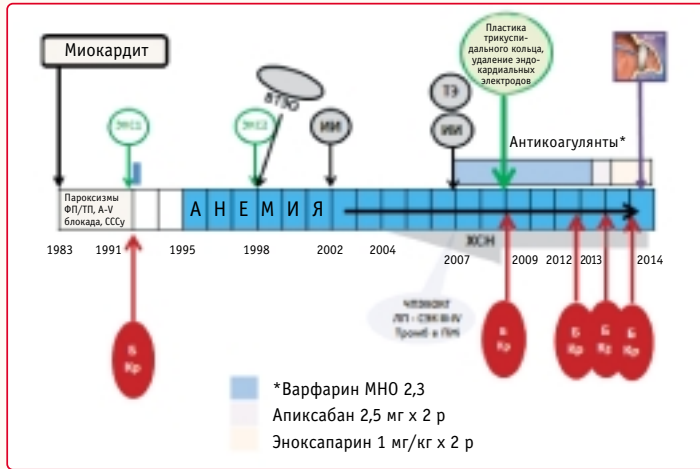
Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий (брадисистолия). Постоянная электрокардиостимуляция сердца с 1991 г. Замена ЭКС и системы стимуляции в связи с истощением элемента питания в 1998 г., осложнившаяся тромбозом обеих подключичных вен, тромбозом электрода в ПЖ.

Дисфункция ПЖ на фоне длительной ЭКС. Недостаточность трикуспидального клапана вследствие растяжения кольца и ограничения смыкания створок системой стимуляции ПЖ. Недостаточность кровообращения (NYHA II–III).

Операция аннулопластики трикуспидального клапана по Де Вега, удаление эндокардиальной системы стимуляции с имплантацией постоянного однокамерного ЭКС с эпикардиальным электродом (2009 г.).

Тромбоз ушка левого предсердия (2007 г.). Повторные ишемические инсульты в 2002 и 2007 гг. Тромбоэмболия в левую подколенную артерию 2007 г.

РИСУНОК 1. Схематичное изображение истоии болезни пациентки от момента развития миокардита до установки Watchmann Device



Врожденные полиморфизмы генов системы гемостаза (гомозигота FGB 455 А/А, гетерозигота PAI-1 4G/5G).

Атрофия слизистой желудочно-кишечного тракта. Рецидивирующие эрозии слизистой желудка и тонкого кишечника. Повторные желудочно-кишечные кровотечения в 2009, 2012, 2013, 2014 гг.

Хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная, апластическая). Имплантация окклюдера Watchman в ушко левого предсердия от 18 ноября 2014 г. (рис. 1).

За прошедшие годы у пациентки возникали многочисленные проблемы, заслуживающие отдельного обсуждения, но в данной публикации мы остановимся на обсуждении тромбозов и кровотечений, возникавших у пациентки в связи с антитромботической терапией, и современных возможностях их решения. В нашем подразделении пациентка наблюдается с 1998 г. в связи с тромбозом обеих подключичных вен, правого желудочка (ПЖ) и тромботическими наложениями на электроде, возникшими после реимплантации источника питания ЭКС и установки вто-

рого электрода в ПЖ. С этого времени у больной имелись абсолютные показания к назначению антикоагулянтов в связи с пароксизмальной ФП, венозным тромбозом и одновременно с этим противопоказания, связанные с крупными геморрагическими осложнениями и хронической анемией.

При оценке риска кровотечения и тромбоза многие врачи, даже при высоком риске тромботических осложнений, в большей степени опасаются

кровотечения и, обнаружив формальное противопоказание к назначению антикоагулянта, не пытаются разобраться в его деталях. Так было и в случае с нашей пациенткой. В 1991 г. при попытке насытить больную аценокумаролом отмечалась макрогематурия, что послужило формальным основанием для неназначения АВК в дальнейшем. Опасения врачей можно понять, т. к. у нашей больной имеется крайне высокий риск кровотечений — наличие 5 из 9 факторов риска кровотечений, упомянутых в шкале HASBLEED, кроме того, она женщина с маленькой массой тела, что тоже необходимо учитывать при оценке риска кровотечений.

Тем не менее у больной имелись абсолютные показания к назначению антикоагулянтов (наличие ФП, ишемический инсульт в 2002 г., два электрода в правом желудочке). Эноксапарин и затем варфарин были назначены лишь в 2007 г. после трех тромбозэмболических эпизодов (два ишемических инсульта и ТЭ в левую подколенную артерию). В то время при ЭхоКГ определялся тромб на электроде в ПЖ и СЭК III-IV степени и тромб в УЛП.

Последние 7 лет больная постоянно получала пероральные антикоагулянты, и в этот период тромботические осложнения не повторялись, но возникали повторные крупные кровотечения. В период 6-летнего приема варфарина случились три больших желудочно-кишечных кровотечения, в связи с этим в начале 2014 г. варфарин заменили на апиксабан, тем не менее и при приеме этого самого безопасного из известных в отношении кровотечений НПАКГ, случилось одно крупное ЖКТ кровотечение. Следует отметить, что терапевтическая доза варфарина была тщательным образом оттитрована в условиях нашей коагуляционной клиники и все три крупных кровотечения на варфарине случились при МНО, не превышающих значение 2,3.

Наш опыт длительного использования АВК указывает, что в возникновении крупных кровотечений основную роль играет наличие источника кровотечения, а не степень антикоагуляции, которая лишь потенцирует возникающее кровотечение. Все четыре крупных кровотечения случились в ЖКТ и, как показало детальное обследование, были связаны с неустранимой причиной — атрофией слизистой, возникшей на фоне длительно существующей хронической сердечной недостаточности и анемии. Определенного источника кровотечений в ЖКТ найдено не было. У больных, подобных нашей пациентке, любой, даже самый безопасный антикоагулянт может потенцировать спонтанно возникшее кровотечение.

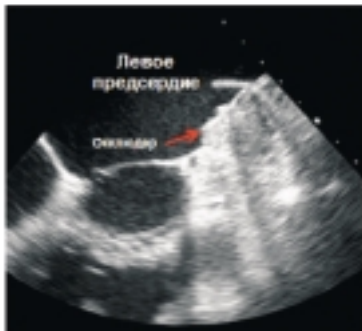
Понимая, что добиться восстановления функции слизистой оболочки ЖКТ у нашей пациентки сложно, а риск ТЭ не становится с возрастом ниже и потребность в защите от КЭ инсульта и ТЭ сохраняется, мы приняли решение об установке в УЛП специального устройства, т. н. окклюдера типа WATCHMAN. В соответствии с современными рекомендациями установка окклюдера может быть рас-

смотрена у больных ФП, которые имеют неустранимый источник кровотечения и не могут получать профилактику антикоагулянтами. Тем не менее установка окклюдера также требует антитромботической терапии: комбинации аспирина и клопидогрела в течение 6 мес. и затем постоянной монотерапии аспирином. Мы решились на установку окклюдера как на терапию отчаяния, т. к. у больной на терапии антикоагулянтами было четыре ЖК-кровотечения, приведших к госпитализации, и при этом сохранялся крайне высокий риск повторных тромбоэмболий. Результаты неоднократно проведенных ЧП-ЭхоКГ в периоды временной отмены антикоагулянтов после кровотечений, указывали на усиление степени СЭК и образование тромба в УЛП, который исчезал после возобновления терапии антикоагулянтами. К моменту установки окклюдера больная на протяжении нескольких месяцев получала терапию эноксапарином и ушко ЛП было «чистым». После имплантации окклюдера мы продолжили терапию эноксапарином, как наиболее безопасным для нашей больной препаратом (учитывая способ введения препарата), назначение двойной антитромботарной терапии было абсолютно противопоказано, учитывая особенности слизистой желудка у нашей больной. Через 1,5 мес. лечения эноксапарином в лечебной дозе ЧП-ЭхоКГ повторили, поверхность окклюдера, обращенная в ЛП, была свободной от наложений. После чего мы рекомендовали уменьшить дозу эноксапарина до профилактической на 2 нед. и затем отменить, и через 2 нед. отмены препарата повторили ЧП-ЭхоКГ (рис. 2). Как видно, двухнедельная отмена антикоагулянта способствовала образованию тромба на наружной поверхности окклюдера и потребовала возобновления лечения эноксапарином. Как быть с антитромботической терапией в дальней-

РИСУНОК 2. Больная Ш., 72 г. Имплантация окклюдера Watchman в УЛП 18.11.2014

15.01.2015

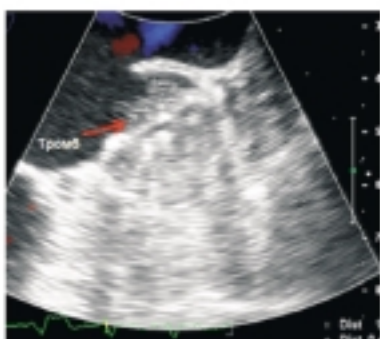
Терапия эноксапарином 0,6 мл х 2 р



В полости ЛП СЭК II—III ст., в ПП СЭК II. Дополнительные образования в полостях сердца и на окклюдере нет

16.02.2015

15-31.01 эноксапарин 0,4 мл → 14 дней отмена



В полости ЛП СЭК II—III ст., в ПП СЭК II. На поверхности окклюдера со стороны гребня УЛП определяются гипэхогенные наслоения толщиной 0,4 см

шем? Многолетний опыт ведения пациентки указывает, что антикоагулянты эффективны в профилактике ТЭ-осложнений, и создается впечатление, что наиболее безопасным для пациентки является парентеральный антикоагулянт эноксапарин. Мы возобновили эноксапарин в лечебной дозе и планируем его продолжать вплоть для растворения

тромба на наружной поверхности окклюдера, а принимая во внимание сроки эндотелизации поверхности окклюдера, указываемые производителем, как минимум в течение 6 мес.

Можно ли в будущем оставить пациентку без антикоагулянтов? На этот вопрос ответить сложно, и при его решении следует учесть, что у больной имеются две малозначимые тромбофилии: она является носителем двух мутаций: гомозиготной в гене бета-фибриногена и гетерозиготной в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1. Кроме того, многолетняя электрокардиостимуляция способствовала атонии и стагнации крови в предсердиях и создала в них идеальные условия для тромбообразования. Принимая решение об установке окклюдера, мы рассчитывали на изоляцию УЛП как основного источника ТЭ и возможность снизить дозу принимаемого больной антикоагулянта. Надежды на полную отмену антикоагулянтной терапии больной после установки окклюдера у нас не было. Надеемся, что спустя 6 мес., когда должна завершиться эндотелизация окклюдера, нам удастся снизить дозу антикоагулянта до профилактической и тем самым понизить риск рецидива кровотечения. Полностью прекратить лечение антикоагулянтами вряд ли удастся из-за имеющихся врожденных особенностей и гемодинамических факторов.

Клиническая практика часто ставит перед врачом вопросы, однозначных ответов на которые нет в существующих рекомендациях, и в этих случаях решающим аргументом в принятии решения являются собственный опыт, знания и здравый смысл. История болезни нашей пациентки подтверждает данное положение. Несмотря на возникавшие крайне сложные ситуации, проводимая стратегия лечения позволяет ей по сей день сохранять активный образ жизни.





РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

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. Бакуниной, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3 425, факс: 8 495 780 3 426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ВАРФАРИНА

Е.С. Кропачева, к.м.н.

научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, Москва

В работе в формате вопрос-ответ рассмотрен новый взгляд на проблему подбора антикоагулянтной терапии. Дано представление о фармакогенетике варфарина и особенностях генетического подхода к подбору терапии.

1. Какие преимущества имеет генетический подход к подбору терапии варфарином перед стандартным алгоритмом?

— В последние годы получены данные о ведущей роли генотипа в определении индивидуальной дозы варфарина и развитии геморрагических осложнений. В 2007 г. в инструкцию по применению варфарина было внесено изменение, информирующее о необходимости уменьшения стартовой дозы варфарина у пациентов — носителей аллельных вариантов CYP2C9*2/CYP2C9*3 или генотипа AA или GA VKORC1. Генетический подход — это возможность персонализации лечения. В последнее время в ряде стран Европы и США были получены результаты о сравнении подбора дозы варфарина на основании генотипирования со стандартным алгоритмом. Однако, учитывая невозможность простого переноса этих данных на российских пациентов, было выполнено российское многоцентровое исследование «Варфаген» (участие в котором приняли города Архангельск, Вятка, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург, Челябинск).

По результатам данного исследования фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного подхода, т. к. позволяет быстрее подобрать

дозу варфарина и обеспечить стабильный уровень антикоагуляции уже на 1-м мес. терапии варфарином (что отражает процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон в 1-й мес. лечения). Также фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина продемонстрировал лучшую безопасность по сравнению со стандартным за счет уменьшения частоты больших кровотечений за 6 мес., снижения частоты кровотечений, возникающих в связи с передозировкой варфарина в первый месяц лечения и на протяжении 6 мес. терапии, и уменьшения частоты эпизодов бессимптомного повышения МНО $\geq 4,0$ в первый месяц терапии.

2. У кого можно ожидать преимущество при подборе дозы варфарина на основании генотипирования?

— Наибольшую опасность период насыщения варфарином представляет для больных — носителей так называемых полиморфных аллелей основного фермента биотрансформации варфарина в печени CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1. К сожалению, предположить по неким клиническим признакам генетические нарушения в метаболизме варфарина невозможно. А число таких больных среди тех, кто принимает варфарин, по дан-

ным различных исследований, проведенных на разных континентах, составляет около 20—25%. Именно у них стандартная насыщающая доза варфарина является заведомо больше, чем требуемая доза, обусловленная генетическими нарушениями. Начало терапии у таких больных сопровождается развитием передозировки варфарина и повышением риска кровотечения. Поэтому подбор дозы варфарина на основании генотипирования именно у этих больных имеет преимущества.

Это было подтверждено и результатами исследования «Варфаген». Генетический подбор дозы варфарина у пациентов — носителей аллельных вариантов CYP2C9 *2/*2, или *3/*3, или 2/*3, или аллельного варианта AA VKORC1, или сочетания полиморфизмов в обоих генах, повышал безопасность терапии в первый месяц лечения. Это выражалось в достоверно меньшем по сравнению со стандартным подходом числе кровотечений при повышении МНО и эпизодов бессимптомного повышения МНО. Уменьшение частоты кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции способствовало уменьшению времени подбора терапевтической дозы варфарина.

3. Означает ли, что если доза рассчитана на основании генетического анализа, то ее не надо титровать под контролем МНО?

— Нет, основной целью и одновременно критерием безопасности терапии варфарином является целевой диапазон МНО. В случае назначения дозы варфарина, рассчитанной на основании генотипирования, также необходимо контролировать значения МНО каждые 4—5 дней до достижения двух последовательных значений в пределах целевого диапазона МНО, после чего доза считается подобран-

ной. Преимущество генетического подхода заключается не в отказе от контроля МНО, а в повышении безопасности терапии за счет назначения индивидуальной (а не стандартной для всех) дозы варфарина и уменьшении времени до достижения целевых значений МНО. Так, результаты исследования «Варфаген» показали, что 70% больных, принимавших варфарин, доза которого была рассчитана на основании генотипирования, смогли достичь целевых значений МНО к 14 дню терапии. Тогда как при стандартном алгоритме насыщения таких больных было лишь 25%. Также генетический подход отражается на стабильности антикоагулянтного эффекта в течение 1 мес. Процент значений МНО, находящихся внутри терапевтического диапазона, среди больных с генетически подобранной дозой варфарина был 67,7%. В то же время данный показатель для стандартного подхода составил 35,3%.

4. Бывает ли, что реальная поддерживающая доза пациента отличается от рассчитанной на основании генотипирования?

— Да, бывает. Действительно, расчет дозы варфарина, основанный на результатах генотипирования, может предсказать реальную дозу не во всех случаях. Так, по результатам исследования «Варфаген» совпадение реальной и расчетной доз отмечалось в 57% случаях. При этом среди больных, имевших дозу отличную от расчетной, только у 9,1% реальная поддерживающая доза была меньше расчетной. Причиной могут быть такие клинические факторы, как серьезная почечная или печеночная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, а также сопутствующая терапия. По результатам многофакторного анализа терапия амиодароном явилась предиктором повышения

чувствительности к варфарину и уменьшения дозы. Также необходимо учитывать, что ранний послеоперационный период и ряд антибиотиков могут способствовать повышению чувствительности пациента к варфарину. В таком случае может оказаться, что реальная доза может быть меньше расчетной. Однако чаще (в 33,9% случаев) реальная доза была больше рассчитанной по алгоритму на основании генотипирования. Однозначного ответа, почему так происходит, в настоящее время нет. Возможно, есть и генетические механизмы данного явления, однако нет достоверных данных об определенных полиморфизмах. Ответственность за увеличение дозы варфарина признавалась бы единогласно. При этом частыми причинами такого явления являются хроническое употребление алкоголя и нарушение правильного приема варфарина (нарушение комплаентности). В

случае если достижения целевого МНО не происходит на фоне дозы, рассчитанной на основании генотипирования, необходимо убедиться, что пациент правильно принимает варфарин, и дальше увеличивать дозу до достижения должных значений МНО.

5. Всем ли больным перед назначением варфарина надо делать генетический анализ на чувствительность?

— Нет, настоящие рекомендации выступают против генотипирования всех пациентов перед назначением варфарина. Однако проведение анализа на генетическую чувствительность к варфарину в настоящее время является доступной медицинской технологией. Проведение такого анализа возможно в лабораториях, выполняющих анализы, основанные на ПЦР-диагностике, что доступно во многих крупных городах России. Проведение

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МЕТОДОМ REAL-TIME ПЦР

ФАРМАКОГЕНЕТИКА «ВАРФАРИНА» И «КЛОПИДОГРЕЛА»

- + персонализация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии
- + снижение рисков побочных эффектов
- + повышение экономической эффективности медицинского учреждения

ГЕНЕТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И ТРОМБОГЕННЫХ РИСКОВ

- + раннее выявление и профилактика рисков
 - венозных тромбозов
 - ишемического инсульта
 - инфаркта миокарда
 - тромбозов
 - артериальной гипертензии
 - осложнений и невынашивания беременности

«ВАРФАГЕН»: ВЫВОДЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Рандомизированное, проспективное исследование под эгидой РКО, ВНОК и НОАТ

- + повышение эффективности и безопасности терапии
- + русскоязычный калькулятор для расчета индивидуальной дозы «Варфарина»

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВЕДЕНО В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ МОНИТОРИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ

DNK-ТЕХНОЛОГИЯ

Копилка ДНК-Технология
 Служба клиентской поддержки: 8 800 200-73-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 (495) 980-45-53
 г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125К1, корп. 6, этаж 5 www.dnk-technology.ru mail@dnk-technology.ru

ние генотипирования чувствительности к варфарину для дальнейшего расчета его дозы может быть оправдано для пациентов, имеющих факторы риска кровотечения или геморрагические осложнения в анамнезе, пожилых пациентов. Но т. к. клинически предположить повышенную чувствительность к варфарину невозможно, существует риск, что и у пациента без отягощенного анамнеза на фоне стандартного насыщения может произойти передозировка варфарина, обусловленная генетическими нарушениями метаболизма варфарина. Выявить пациентов, имеющих наследственные нарушения чувствительности к варфарину, возможно только при проведении генетического анализа. Подбор индивидуальной дозы такому пациенту на основании генотипирования позволяет минимизировать осложнения передозировки варфарина.

6. Какой генетический анализ надо сдавать пациенту, резистентному к варфарину?

— Причины резистентности к варфарину изучены недостаточно. Однако то, что часто врачами интерпретируется как резистентность к варфарину, не всегда ею является. Чаще всего настороженность у врача вызывает ситуация, когда доза в 7,5 мг не вызывает достижения целевых значений МНО. Причинами таких состояний могут быть отсутствие приверженности лечению, прием высоких доз витамина К1 или прием лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP2C9. В таком случае требуется исключение возможных провоцирующих факторов и дальнейшее увеличение дозы варфарина до достижения целевого уровня МНО. Истинная (или фармакодинамическая) резистентность диагностируется в том случае, если для достижения стабильных значений МНО пациенту

требуется более 20 мг варфарина в сутки. По данным специализированных клиник, частота таких пациентов не превышает 1%. При этом стандартное генетическое исследование полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 не может объяснить этого явления. С научной точки зрения перспективным является проведение секвенирования гена VKORC1, но из-за сложности, длительности и дороговизны данного исследования в настоящее время оно представляет собой исключительно научный интерес и не может быть рекомендовано для рутинной клинической практики.

7. Согласуются ли с исследованием «Варфаген» результаты крупного рандомизированного исследования COAG и чем отличаются?

— В настоящее время доступны результаты нескольких исследований сравнения фармакогенетического и стандартного эмпирического подходов к терапии варфарином. Заслуживает внимания многоцентровое рандомизированное исследование Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG), включившее более 1 000 больных. Результаты сравнения времени нахождения в терапевтическом диапазоне (ТТР) значений МНО в течение первых 4 нед. терапии не показали преимуществ генетического подхода. Достоверное различие было выявлено лишь у чернокожих пациентов. При этом, несмотря на этнические различия американской и российской популяции, в исследовании «Варфаген» также не было обнаружено разницы в среднем значении ТТР за первый месяц терапии. Однако при детальной оценке было выявлено, что в фармакогенетической группе больший процент больных имел значения ТТР > 60% за 1 мес. терапии. Отличием дизайна американского исследования COAG от российского исследования «Варфаген» явля-

ется комбинированная конечная точка, включавшая в себя превышение значений МНО > 4,0, большие кровотечения и тромбоэмболические осложнения. Частота комбинированной конечной точки была одинакова при генетическом и эмпирическом подходах. Дизайн исследования «Варфаген» предусматривал отдельную оценку частоты больших и малых кровотечений и эпизодов превышения

МНО > 4,0, что позволило говорить о достоверно меньшей частоте больших кровотечений за 6 мес. терапии и эпизодов как симптомного (сопровождавшегося развитием геморрагических осложнений), так и бессимптомного повышения МНО > 4,0 за 1 мес. терапии.



КОММЕНТАРИЙ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Н.А. ГРАЦИНСКОГО К СТАТЬЕ Е.С. КРОПАЧЁВОЙ «ФАРМАКОГЕНЕТИКА ВАРФАРИНА»

В Furie, комментатор публикации COAG в NEJM (v. 369, p. 2345), обсуждая вопрос «о способности генотипирования CYP2C9 и VKORC1 у пациентов, начинающих антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К, вести к более точному дозированию и по экстраполяции снизить риск тромботических и геморрагических осложнений», писал, что до COAG «об использовании этой информации опубликованы многочисленные анекдотические, наблюдательные и небольшие клинические исследования». Почти 2 года назад к ряду упомянутых исследований присоединилось открытое испытание «ВАРФАГЕН», результаты которого все еще полностью не опубликованы, что делает обращение к ним, мягко говоря, не совсем корректным. Ведь практически невозможно ознакомиться с важными деталями, необходимыми для характеристики исследования и трактовки его результатов, которые, как предполагается, должны быть в полной, подвергнутой рецензированию, публикации.

Для ответа на вопрос, в частности сформулированный и В. Furie, требовались качественно иные, достаточно мощные исследования, не только рандомизированные, но и ослепленные, причем важно, чтобы были «ослеплены» и люди, осуществляющие наблюдение за пациентами. Такого типа исследование (COAG) было организовано Национальным институтом сердца, легких и крови США. Оно было достаточно мощным (1 015 пациентов) для достижения поставленной цели (но не для суждения о клиническом эффекте). Его основной вывод: «Дозирование варфарина на основании знания генотипа (генотипирования) не улучшает контроля антикоагуляции на протяжении первых 4 недель терапии» (NEJM, v. 369, p. 2283). Ограничения COAG, обоснованность вывода и возможности его экстраполяции активно обсуждаются, но ясно, что окончательное суждение будет требовать исследований, выполненных по такому же строгому плану.



LIST OF ABSTRACTS OF THIS ISSUE

PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY STENTING

E.P. Panchenko, MD, Prof.

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Russia's Ministry of Health, Moscow

Atrial fibrillation is one of the most common cardiovascular diseases. In atrial fibrillation the incidence of systemic thromboembolism and stroke increases fivefold. Coronary artery stenting in coronary artery disease is another risk factor for thrombotic events. The article discusses the problem of anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation after coronary artery stenting.

THE APPROPRIATENESS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN CLINICAL PRACTICE

Baranova^{1,2} E.I., Soboleva^{1,2} A.V., Aznauryan¹ R.S., Ionin¹ V.A., Chubenko^{1,2} E.A., Katsap¹ A.A., Yatsuk^{1,2} D.I.

¹ St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, the Ministry of Health of the RF;

² Federal North-West Medical Research Centre, the Ministry of Health of the RF.

Aim. To assess the risk of stroke and type of antithrombotic therapy at the outpatient and inpatient treatment stages in patients with non-valvular atrial fibrillation. Material and methods. 576 medical records of patients admitted to cardiology unit in 2013 were studied. Risk factors for stroke and systemic embolism were evaluated using the CHA2DS2-VASc score and antithrombotic therapy was considered. Results. Atrial fibrillation was diagnosed in 26.3% of patients. Non-valvular atrial fibrillation was diagnosed in 82.2% of those. 111 (88.8%) patients had a score of 2 or more on the CHA2DS2-VASc, 13 (10.4%) patients had a score of 1 and only 1 patient had a score of 0 points. The average CHA2DS2-VASc score in patients with

atrial fibrillation was $3,9 \pm 1,0$. Only 40% of patients with non-valvular atrial fibrillation received anticoagulants at prehospital stage. 38.4% of patients received antiplatelet agents and 21.6% of patients did not receive antithrombotic therapy. Only 26.8% of patients taking warfarin had target INR at admission. Anticoagulant therapy was prescribed to 93 outpatients (74.4%). Conclusions. A majority of patients with non-valvular atrial fibrillation who were hospitalized in the cardiology clinic had a high risk of stroke and systemic embolism, though they did not receive appropriate antithrombotic therapy. In patients with non-valvular atrial fibrillation, the risk of stroke should be assessed using the CHA2DS2-VASc score, and those at high risk should receive anticoagulant therapy.

KEYWORDS: atrial fibrillation, new direct oral anticoagulants, anticoagulant therapy.

CARDIOVERSION USING RIVAROXABAN IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: RESULTS OF THE X-VERT STUDY

Yavelov I.S.

MD, leading researcher, SRI of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

Recently, much attention has been given to the use of new oral anticoagulants (NOAC) for the prevention of thrombotic events in patients at high risk. The efficacy and safety of using NOAC registered in Russia is widely discussed today. In September 2014, the results of the X-VERT study investigating rivaroxaban were published. That was the first prospective, multicenter, randomized, open study into use of a NOAC in cardioversion in patients with atrial fibrillation. According to the X-VERT study, rivaroxaban appears to be an effective and safe alternative to vitamin K antagonists and may allow prompt cardioversion in hemodynamically stable patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation.

KEYWORDS: cardioversion, non-valvular atrial fibrillation, X-VERT, rivaroxaban, thrombosis prophylaxis

EFFICACY AND SAFETY OF DABIGATRAN IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN CLINICAL PRACTICE (RESULTS OF THE MEDICARE STUDY)

Vorobyova N. M., Panchenko E. P.

Russian Cardiology Research and Production Complex, Russia's Ministry of Health, Moscow

This review article tells about the results of the Medicare observational cohort study the purpose of which was to obtain more information on efficacy and safety of dabigatran in more than 130 thousand elderly (over 65 years) patients with non-valvular atrial fibrillation eligible for free medical care under the Medicare program (USA). The obtained results are consistent with the results of the previous studies — RE-LY and RELY-ABLE, and demonstrate higher efficacy of dabigatran in reducing risk of stroke, intracerebral hemorrhage and death compared to warfarin. However, dabigatran is characterized by less safety than warfarin, and associated with a higher risk of gastrointestinal bleeding.

KEYWORDS: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, dabigatran

THROMBIN GENERATION TEST IN THE ESTIMATION OF EFFECTS OF ANTIPLATELET AGENTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Berezovskaya^{1,3} G.A., Smirnova² O.A., Petrishev^{1,3} N.N., Papayan² L.P., Karpenko³ M.A., Golovina² O.G., Khromov-Borisov¹ N.N.

¹ St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, St. Petersburg;

² Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, FMBA of Russia, St. Petersburg;

³ Federal North-West Medical Research Centre, the Ministry of Health of the RF

Aim: To explore the possibilities of using thrombin generation test in platelet-rich and platelet-poor plasma to assess the impact of dual antiplatelet therapy in patients with CHD after percutaneous coronary intervention. Material and methods: The material for the study was venous blood of 54 patients with CHD aged 53

to 77 years after percutaneous coronary intervention with stent placing within a year and receiving clopidogrel and aspirin in standard doses (75 and 75-100 mg daily, respectively), and of 40 people comparable by age and sex, without clinical manifestations of CHD and not receiving the drugs for any other purpose. Thrombin generation test was performed in platelet-rich and platelet-poor plasma. Intravascular activation and induced platelet aggregation, as well as routine coagulation indicators, were evaluated. Results: Administration of antiplatelet agents did not affect the results of routine coagulation tests or intravascular platelet activation. The evaluation of induced platelet aggregation demonstrated that antiplatelet agents had the most significant impact on collagen-induced platelet aggregation ($p = 10^{-7}$). The thrombogram showed that in platelet-rich plasma the most significant impact of antiaggregants was in a decrease in endogenous thrombin potential (ETP; $P = 0,0045$) and peak thrombin concentration (PT; $P = 4 \cdot 10^{-6}$), and an increase in the time to peak of the thrombin concentration (TTP; $P = 0,0012$). Decreased velocity of thrombin generation (VI; $P = 10^{-8}$) was the most statistically relevant indicator. Administration of antiplatelet agents had no effect on thrombograms of thrombin generation tests performed in platelet-poor plasma. Conclusion: Thrombin generation tests in platelet-rich plasma can be used to evaluate the effect of dual antiplatelet therapy. The most relevant indicator is velocity of thrombin generation.

KEYWORDS: thrombin generation test, antiplatelet agents, coronary heart disease, percutaneous coronary intervention

APIXABAN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Shakhmatova O.O., Panchenko E. P.

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex, MH RF

Cardiovascular disease is the most common pathology in Russia. Over 50% of deaths are caused by cardiovascular diseases, a significant proportion of which is associated with systemic thromboembolism and stroke. Atrial fibrillation significantly increases the incidence of thrombotic events for the prophylaxis of which anticoagulants are recommended. New oral anticoagulants (NOAC) have been increasingly used recently, the administration of

which does not require international normalized ratio control. The article tells about apixaban — the NOAC for the treatment of patients with atrial fibrillation.

KEYWORDS: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, stroke, systemic thromboembolism, apixaban

PREVENTION OF RECURRENT ISCHEMIC EVENTS IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION. NEW OPTIONS FOR LONG-TERM DUAL ANTIPLATELET THERAPY. RESULTS OF THE PEGASUS-TIMI54 STUDY.

Averkov O.V.

Peoples' Friendship University of Russia and City Hospital #15 named after O.M.Filatov, Moscow

Cardiovascular diseases account for more than half of all deaths in Russia. Among those, coronary heart disease and myocardial infarction are the most challenging and associated with high mortality. Special attention is required to the management of patients throughout a year after myocardial infarction. During that period, the probability of recurrence of other ischemic events or cardiac death is particularly high, the fact justifying the combined use of two antiplatelet agents. The article tells about the efficacy of long-term enhancement of the effect of acetylsalicylic acid by ticagrelor in secondary prevention of ischemic events in patients after MI (according the PEGASUS-TIMI 54 study).

KEYWORDS: myocardial infarction, recurrent ischemic event, dual antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, ticagrelor

FAST SATURATION WITH WARFARIN IS A PREDICTOR OF EXCESSIVE HYPOCOAGULATION. ADJUSTING THE ALGORITHM FOR WARFARIN DOSAGE

Kropacheva¹ E.S., Borovkov³ N.N., Vavilova⁴ T.V., Vereina⁵ N.K., Vorobyova⁶ N.A., Galkina² I.S., Grekhova⁷ L.V., Grontkovskaya³ A. V., Donnikov² A.E., Dobrovolskiy¹ A.B., Zholobova⁵ N.I., Zagorodnikova⁴ K.A., Zateyschikov⁸ D.A., Zemlyanskaya¹ O.A., Zotova⁸ I.V., Kolevatova⁷ G.A., Koh⁹ N.V., Lavrinov⁶ P.A., Lifshits⁹ G.I., Maksimova² O.O., Mitroshkina¹ M.O.,

Panchenko¹ E.P., Rogozina⁶ A.S., Sinitsyn⁵ S.P., Slepukhina⁹ A., Sirotkina⁴ O.V., Titaeva¹ E.V., Trofimov² D.Y., Fedyushina³ O.G., Chulkov⁵ V.S., Tsvetovskaya⁹ G.A.

¹ Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex, MH RF, Moscow.

² ZAO «NPF DNA-Technology», Moscow.

³ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Department of Hospital Therapy.

⁴ Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov, Department of Hospital Therapy. Course of Clinical Laboratory Diagnostics.

⁵ Chelyabinsk State Medical Academy, Department of Internal Medicine and Endocrinology, City Department of Hemostasis Pathology, CCH#11.

⁶ Northern Branch of Hematology Research Center, Ministry of Health and Social Development of the RF, Arkhangelsk.

⁷ Kirov Regional Cardiology Centre, Vyatka.

⁸ Academic Medical Center of the Department of Presidential Affairs of the RF, Moscow.

⁹ ICBFM SB RAS, laboratory of personalized medicine, Novosibirsk.

The article tells about results of a prospective follow-up of patients receiving warfarin and evaluates the key factors determining a safe maintenance dose. It was found that achieving a first INR of ≥ 2.0 on day 3 and 5 after start of warfarin therapy is evidently associated with excessive anticoagulation (INR ≥ 4.0). Genotype evaluation revealed dependence of warfarin saturation rate from carriage of *CYP2C9* and *VKORC1* allelic variants. Fast achievement of anticoagulant effect in the majority of cases is shown to be related to the carriage of «unfavorable genotype» (*CYP2C9* *2/*2 or *3/*3 or 2/*3 alleles or AA *VKORC1* allelic variant₁, or concomitant carriage of two heterozygous polymorphisms *CYP2C9* and *VKORC1*). Based on the obtained results, the authors concluded that INR blood test on day 3–5 after initiation of therapy had high practical value. The performed discriminant analysis determined the clinical predictor of excessive anticoagulation due to overdose of warfarin — amiodarone therapy. The findings served as the basis for the modification of the current algorithm for warfarin dosing adjustment.

KEYWORDS: warfarin, dosing adjustment algorithm, predictors of excessive anticoagulation

OPTIONS FOR MEDICATION TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

Martynyuk T.V., Dadacheva Z.K., Chazova I.E.

Hypertension Unit, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, MH RF

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a unique, potentially curable form of pulmonary hypertension (PH) characterized by obliteration of elastic pulmonary arteries by organized thrombus. Increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary artery pressure is also associated with a progressive remodelling of the distal pulmonary vascular bed. Standard treatment for CTEPH is pulmonary thrombendarterectomy. Adequate medication therapy means lifelong intake of anticoagulants. Warfarin is the drug of first choice. Medical therapies used in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) are often considered for use in inoperable patients, or for patients who have residual PH. Prostanoids, phosphodiesterase type 5 inhibitors and endothelin receptor antagonists have been studied in a number of open studies of patients with inoperable CTEPH. In the BENEFIT study, on week 16 of treatment bosentan contributed to a significant reduction in PVR and an increase in cardiac output; however, compared with placebo, it did not improve exercise tolerance after 6-min walk test. CHEST-1 (a randomized, placebo-controlled study) demonstrated the efficacy and safety of riociguat — a representative of a new class of stimulators of soluble guanylate cyclase. In September 2014, the drug was approved for the treatment of patients with inoperable and residual CTEPH in this country.

KEYWORDS: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, thrombendarterectomy, bosentan, prostanoids, sildenafil, riociguat.

LONG-TERM ANTITHROMBOTIC THERAPY AT HIGH RISK OF THROMBOSIS AND BLEEDING. CLINICAL OBSERVATION

E.P. Panchenko, A.L. Komarov, M.A. Saidova, E.V. Merkulov, E.S. Kropachyova, O.O. Shakhmatova, R.V. Kaziev

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of the RF

Patients after heart surgery require antithrombotic therapy. Long-term anticoagulation therapy is especially relevant for patients who were implanted with a cardiac device. Unfortunately, antithrombotic therapy is associated with increased incidence of hemorrhage requiring long-term follow-up of patients and adequate selection of antithrombotic therapy. The article reviews a clinical case of long-term antithrombotic therapy at high risk of thrombosis and bleeding following implantation of the Watchman Device.

KEYWORDS: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, anticoagulants, implantable device, Watchman closer device

WARFARIN PHARMACOGENETICS

Kropacheva E.S. PhD in Med.

Associate researcher, Laboratory of Clinical Atherothrombotic Problems, Department of Angiology, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, RCRPC, MH RF, Moscow



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» атероскол.

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.

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.

WATCHMAN™

Окклюдер ушка левого предсердия

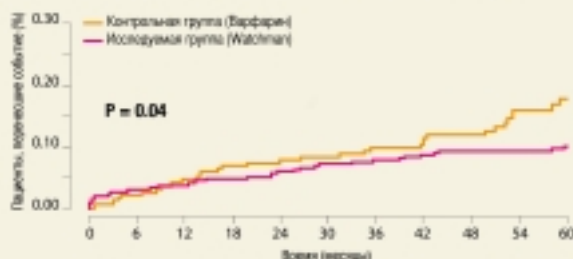
Профилактика инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, в том числе у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Доказанная безопасность и преимущество по сравнению с терапией варфарином.



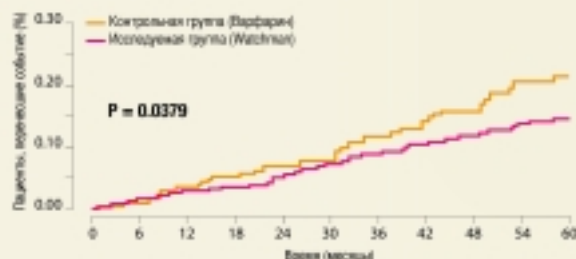
FDA
approved

Долгосрочные результаты проспективного рандомизированного исследования PROTECT AF

Комплексная конечная точка (инсульты, тромбозы, смертность)



Общая смертность



HRG/IBCT 2013 by Dr. Vitek Pody

Cardiomedics

ООО «КардиоМедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, 4/17, офис 40.
Тел. +7 495 805 8471. Факс +7 495 805 8472. www.cardiomedics.ru

